

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS  
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**  
ERLANGEN

NEUNTER BAND

MIT 63 ABBILDUNGEN



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1928

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1928 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1928

ISBN-13:978-3-642-90545-2 e-ISBN-13:978-3-642-92402-6  
DOI: 10.1007/978-3-642-92402-6

## **Einführung.**

Für Band IX hat H. Sachs, Heidelberg, eine Darstellung der neuzeitlichen Forschungen über Antigenstruktur und Antigenfunktion geliefert. A. Calmette und W. Schäfer vom Institut Pasteur, Paris, berichten über Tuberkuloseschutzimpfungen.

Die Beziehungen zwischen Spirochäten- und Protozoenkrankheiten behandelt Cl. Schilling vom Institut für Infektionskrankheiten, Berlin. E. W. Schultz von der Stanford-Universität stellt die antigenen Eigenschaften der ultra-visiblen Virusarten übersichtlich zusammen. B. Lange vom Institut für Infektionskrankheiten, Berlin, erörtert die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub.

L. Teleky, Düsseldorf, berichtet von englischen und amerikanischen Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen. A. Seiser, Halle, beschreibt den jetzigen Stand der Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm.

H. Simonson, Frankfurt, liefert eine Darstellung des heutigen Standes der Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Endlich hat E. Jena, Berlin, die chemischen Daten für die Schutzwirkung der Haut gesammelt.

So sind wiederum in dem neuesten Bande eine Reihe aktueller Themata von besonderen Fachleuten zusammenfassend dargestellt.

Wie die bisherige Reihe unserer Ergebnisse zeigt, haben sich diese für Fernerstehende bestimmten Zusammenfassungen auf experimenteller Basis ruhender Kenntnisse und Anschauungen bewährt und sind wichtig. Ist es doch in letzter Zeit geradezu bei einigen Vertretern der „Empirie“ und „Intuition“ Brauch geworden, experimentelle wissenschaftliche Bestrebungen als unerheblich darzustellen. Demgegenüber ist es interessant zu verfolgen, wie oft gerade diese Empiriker bemüht sind, ihre ursprünglich vollkommen vagen und unbestimmten, durch nichts gestützten Aussprüche und Behauptungen noch nachträglich den mühsam erworbenen Ergebnissen der experimentellen Forschung anzupassen, ohne daß sie sich allerdings dessen recht bewußt zu werden scheinen.

Erlangen, im April 1928.

**Der Herausgeber.**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. <b>Sachs</b> , Professor Dr. H., Antigenstruktur und Antigenfunktion	1
II. <b>Calmette</b> , Professor Dr. A. und Dr. W. <b>Schaefer</b> , Über Tuberkuloseschutzimpfungen . . . . .	54
III. <b>Schilling</b> , Professor Dr. C., Die Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen. (Mit 2 Abbildungen) . . . . .	124
IV. <b>Schultz</b> , Professor Dr. E. W., Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten . . . . .	185
V. <b>Lange</b> , Professor Dr. B., Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub. (Mit 2 Abbildungen) .	237
VI. <b>Teleky</b> , Gewerbemedizinalrat Dr. L., Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben. (Mit 8 Abbildungen) . . . . .	295
VII. <b>Seiser</b> , Dr. A., Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm .	343
VIII. <b>Simonson</b> , Dr. E., Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels. (Mit 32 Abbildungen) . . . . .	385
IX. <b>Jena</b> , Dr. E., Über die chemische Schutzwirkung der Haut. (Mit 19 Abbildungen) . . . . .	564
Namenverzeichnis . . . . .	619
Sachverzeichnis . . . . .	633
Inhalt der Bände I—IX . . . . .	642



# I. Antigenstruktur und Antigenfunktion.

Von

H. Sachs-Heidelberg.

## Inhalt.

	Seite
I. Rückblick . . . . .	2
II. Das Forssmansche heterogenetische Antigen . . . . .	5
Die Kombinationsimmunisierung . . . . .	7
Hapten und Schlepper . . . . .	8
III. Lipoide als Antigene . . . . .	9
Die syphilitische Blutveränderung . . . . .	11
Antigene und Pseudoantigene . . . . .	12
Lipoidstruktur und Antigenfunktion . . . . .	13
Lipoidantikörperbildung bei Syphilis . . . . .	15
Antigenstruktur und Antigenfunktion bei Lipoiden . . . . .	18
IV. Chemospezifische Antigene . . . . .	20
Chemospezifische Gemische . . . . .	22
Antikörperbildung durch chemische Stoffe (chemospezifische Anaphylaxie) . . . . .	24
V. Bakterielle Haptene . . . . .	26
Restantigene . . . . .	28
Bakterienlipoide . . . . .	29
VI. Disponibilität und Antigenfunktion . . . . .	31
Disponibilität und Spezifität. . . . .	32
Disponibilität, Pathologie und Biochemie . . . . .	33
VII. Antikörperbildung und Konkurrenz der Antigene . . . . .	35
Antigenstruktur und Konkurrenz . . . . .	36
Konkurrenz und Konstitution . . . . .	38
Forssmansches Antigen und Menschenblutmerkmal A . . . . .	40
Konstitutionelle Faktoren . . . . .	42
VIII. Ausblick . . . . .	44
Literatur . . . . .	45

Wenn ich den folgenden Ausführungen als Gegenstand das Thema „Antigenstruktur und Antigenfunktion“ zugrunde lege, so folge ich damit gern der freundlichen Aufforderung des Herausgebers dieser Ergebnisse, den Inhalt meines anlässlich der vorjährigen Tagung der deutschen mikrobiologischen Gesellschaft in Wien gehaltenen Referates „Antigenstruktur und Immunisierungsvermögen“ in erweiterter Form an dieser Stelle darzustellen. Es liegt allerdings nicht in meiner Absicht, in handbuchartiger Weise über Ergebnisse und Probleme dieses Forschungsgebietes zu berichten; ein derartiges Vorhaben würde unter Berücksichtigung der Literatur den zur Verfügung stehenden räumlichen Umfang wohl wesentlich überschreiten. Denn die Beziehungen

zwischen Antigenstruktur und Antigenfunktion tangieren heute das Gesamtgebiet der Immunitäts- und Serumforschung in neuartigem Lichte; sie können daher für eine Übersicht über die Immunbiologie eine wesentliche Führerrolle beanspruchen. Es soll daher versucht werden, die Ergebnisse, zu denen besonders die Forschung des letzten Jahrzehnts geführt hat, in zusammenfassendem Überblick zu entwickeln, ohne bei den Einzelheiten zu sehr zu verweilen, und ohne irgendwie eine auch nur einigermaßen vollständige Literaturübersicht anzustreben.

## I. Rückblick.

Auch wenn man vom Standpunkt der heutigen Forschung aus die Lehre von den Antigenen und Antikörpern überblickt, muß man der großartigen von Paul Ehrlich inaugurierten Gedankenrichtung folgen, wofern man überhaupt den Zusammenhang zwischen Erscheinung und gedanklicher Durchdringung nicht verlieren will. Die Lehre von den Rezeptoren stellt in der Tat noch immer das orientierende Prinzip dar, das der Mannigfaltigkeit der Phänomene einen einheitlich gerichteten geistigen Ausdruck zu verleihen erlaubt. Sie ist im wesentlichen ein plastischer Niederschlag aus Beobachtung und Experiment und steht als solcher eigentlich außerhalb der Erörterung. Wenn ich dies besonders betone, so geschieht es im wesentlichen aus dem Grunde, weil in der historisch rückblickenden Literatur in bezug auf die Wertung von Ehrlichs Forschung häufig Dinge zusammengeworfen werden, die eigentlich nichts miteinander zu tun haben. Nicht selten begegnet man der Auffassung, daß die Seitenkettentheorie schlechtweg als Phantasiegebilde zu betrachten und für die Entwicklung von Immunitäts- und Serumforschung belanglos gewesen wäre. Eine derartige Beurteilung ist, gleichgültig, ob man Ehrlichs Theorie in bezug auf die Entstehung der Antikörper folgt oder nicht, in jedem Falle irrig.

Denn in der Seitenkettentheorie sind zweierlei Ordnungstypen enthalten, die getrennt betrachtet werden müssen. Es handelt sich einerseits um die Theorie der Antikörperentstehung, andererseits um die Rezeptorkonzeption als solche. Was die erste Frage, die Antikörperentstehung anlangt, so ist die Seitenkettentheorie in der Tat eine Theorie, d. h. eine Vorstellung, die sich mehr auf Phantasie und gedankliche Formulierung als auf experimentell erwiesene Tatsachen gründet. Es ist das auch kein Wunder, wenn man bedenkt, daß die Erfassung des eigentlichen Wesens der Antikörperbildung, wofern man sie überhaupt als eine biologische Reaktion des Organismus auf spezifische Reize, also im weitesten Sinne als eine Reflexerscheinung auffaßt, die intimsten Vorgänge biologischen Geschehens streift, deren Mechanismus sich bisher kaum je dem Geiste des Naturforschers offenbart hat. Man kann sich daher für einen derartigen Fall biologischer Analyse auch mit der Resignation begnügen, wie es z. B. Bordet tut, wenn er die Antikörperbildung als ein Mysterium betrachtet. Sucht man sich aber überhaupt über unmittelbar nicht erkennbare reaktive Wege im Organismus eine Vorstellung zu bilden, so kann man auch heute der in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck gebrachten Betrachtung über die Antikörperbildung nichts Besseres gegenüberstellen.

Die Wertung muß allerdings heute vor allem historisch erfolgen. Und von diesem Gesichtspunkte aus war die phantasievolle Entwicklung einer Möglichkeit des Verständnisses zur damaligen Zeit zweifellos ein wertvolles

heuristisches Prinzip, dessen Bedeutung man achten muß, sei es, daß man es als den Tatsachen adaptiert anerkennt, sei es, daß man es jetzt zu den — allerdings vielleicht sehr notwendigen — Überflüssigkeiten in der historischen Entwicklung einer Wissenschaft zählt. Dazu kommt noch, daß ein Moment, das gegenwärtig von neuem sehr prägnant in den Vordergrund tritt, zum erstenmal bereits in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck kam. Es ist die Präformation der Antikörperbildung. Man kann auch die Frage des Antikörperbildungsvermögens des Organismus, ähnlich wie das früher eine Streitfrage in in der Entwicklungsgeschichte war, von der Alternative aus zu beantworten suchen: Präformation oder Epigenese? Und in dieser Hinsicht gibt bereits die Seitenkettentheorie die Antwort, daß es sich bei der Antikörperbildung nicht um eine erfinderische Neubildungsfähigkeit des Organismus handelt, daß vielmehr alles, was entsteht, schon physiologisch präformiert ist, wenn auch die Präformation nur so geringgradig zu sein braucht, daß sie dem Analytiker nur als potentielle Fähigkeit erscheint und erst durch den spezifischen Reiz eine kinetische Form gewinnt.

Es ist also grundsätzlich nicht von differenzierender Bedeutung, ob man mit Ehrlich präformierte Rezeptoren als Muttersubstanz der Antikörper annimmt, oder ob man, wie das jetzt vielfach geschieht, glaubt, daß eine Antikörperbildung nur dann erfolgen kann, wenn der nämliche Antikörper bereits physiologischerweise, wenn auch in äußerst geringem Ausmaße, in der Blutflüssigkeit vorhanden ist. Bekanntlich hat gerade die Betrachtungsweise Ehrlichs, die ja, im Grunde genommen, in der Antikörperbildung gewissermaßen die pathologische Übertreibung eines normalen Vorganges erblickt, dazu geführt, physiologische Antikörper in normalen Seris aufzufinden. Die sich derart ergebende Präformation der Antikörper oder wenigstens der Reaktionsbahnen, die zu ihrer Sekretion ins Blut führen, pflegt man heute unter dem Gesichtswinkel der Konstitutionslehre zu betrachten, und es ist eigentlich nichts anderes, wenn man auf Grund der insbesondere von Hirszfeld vertretenen konstitutionserologischen Auffassung aussagt, daß die Fähigkeit zur Antikörperbildung konstitutionell bedingt ist. Auch ich zweifle nicht daran, daß der Faktor der Konstitution bei der Antikörperbildung eine bedeutungsvolle Rolle spielt, und wer an Tieren Immunisierungsversuche ausführt, dem prägt sich nach einiger Erfahrung ohne weiteres der individuelle Charakter, der sich in der Antikörperbildung quantitativ und qualitativ dokumentiert, mit aller Schärfe ein. Auch in den folgenden Betrachtungen wird daher die Abhängigkeit der Antikörperbildung von der Konstitution die ihr zukommende Beachtung finden müssen. Sie zeigt von vornherein, daß die Antigenstruktur die Immunisierung bereits aus diesem Grunde nicht zu gewährleisten braucht.

Kehren wir aber zu den in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck gebrachten Vorstellungen zurück, so müssen wir uns einer weiteren Konzeption zuwenden, die mit dem Problem der Entstehung der Antikörper nichts mehr zu tun hat, und das ist die Analyse der eigentlichen Antigenstruktur. Es erscheint heute selbstverständlich, daß die Antigenstruktur die *conditio sine qua non* für die Antikörperbildung ist. Aber es verdient doch von neuem hervorgehoben zu werden, daß die Ehrlichsche Seitenkettentheorie erst den hinreichenden Einblick in die Beschaffenheit der Antigenstruktur und ihre Bedeutung für die Antikörperbildung ermöglicht hat.

Während früher die Auffassung von der Antigenbeschaffenheit durch die Ordnung im System der Arten beherrscht erschien, konnte erst durch Ehrlichs geniale Lehre ein Verständnis für die sich häufenden Abweichungen von der hergebrachten Meinung gefunden werden. Die Zerlegung der von der Natur gelieferten Antigene (Zellen, Gewebe, Gewebsbestandteile, Körperflüssigkeiten) in Partialantigene oder Receptoren ist seither zum selbstverständlichen Gemeingut der Immunitäts- und Serumwissenschaft geworden. Sie erscheint fast wie ein Axiom. Man darf aber nicht vergessen, daß dieser Standpunkt erst durch Ehrlichs gedankliche Durchdringung und seine tiefgründige Experimentalanalyse errungen worden ist, und zwar auf Grund der in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck gebrachten Vorstellungen. Damit ist für die Reaktionsfähigkeit mit den Antikörpern und für das Immunisierungsvermögen die biologische Einheit aufgefunden und im wissenschaftlichen Sinne erkannt worden, daß bei den serologischen Reaktionen eine absolute Spezifität besteht. Sie muß nur dahin definiert werden, daß spezifisch lediglich die Beziehungen zwischen dem einzelnen Receptor und dem entsprechenden Partialantikörper sind.

Freilich waren in anderer Hinsicht die Möglichkeiten des Eindringens in die Antigenstruktur begrenzt. Und damit komme ich zu der Besprechung derjenigen Tatsachen, die zu einer wesentlichen Erweiterung der Lehre von Antigenstruktur und Immunisierungsvermögen geführt haben, zu einer Erweiterung, die früher allerdings noch nicht zu erfassen war. Man hat in der Entwicklungszeit serologischer Forschung die Antigenfunktion ausschließlich den Eiweißstoffen vindiziert. Nicht daß damit experimentell erwiesen war, daß die Eiweißstoffe an und für sich Antigene sind, sondern in dem Sinne, daß jedenfalls die Fähigkeit, als Antigen zu wirken, im allgemeinen untrennbar mit den Eiweißstoffen verknüpft erschien. Angaben und Vermutungen von Bang und Forssman, Much, K. Meyer u. a., daß auch Lipoidstoffe Antigene sein können, begegnete man mit Mißtrauen, vom damaligen Standpunkt aus nicht mit Unrecht, weil in den meisten Fällen der Einwand, daß die Lipoidfraktionen, wenn auch minimale, Eiweißbestandteile enthalten könnten, nicht unberechtigt erschien und zudem eine Antikörpererzeugung durch reine Lipide oder alkoholische Extrakte nicht oder jedenfalls nicht einwandfrei zu erweisen war.

In letzterer Hinsicht beherrschte der von Ehrlich betonte Parallelismus zwischen Antikörperbildung und Immunisierungsvermögen so zwingend die Meinungen, daß man geneigt war, Ausnahmen von dieser Regel auf besondere nicht erkenntliche Bedingungen zurückzuführen. Aber auch heute noch besteht zweifellos diese von Ehrlich erkannte Gesetzmäßigkeit zu Recht. Sie bedarf nur einer etwas anderen Formulierung, um dem jetzigen Standpunkt unseres Wissens zu entsprechen. Keineswegs ist es etwa so, wie es von manchen Seiten früher angenommen wurde, daß unter Umständen immunisierende und antikörperbindende Substanzen unabhängig voneinander sein können. Vielmehr ist derjenige Bestandteil, der Receptor, der mit dem Antikörper reagiert, unbedingt zur Antikörperbildung erforderlich. Der Fortschritt der Forschung ist nur in der Erkenntnis gelegen, daß der mit dem Antikörper reaktionsfähige Receptor noch nicht ausreichen muß, um die Antikörperbildung zu gewährleisten. Den Beweis hierfür haben die Studien über Lipide als Antigene erbracht.

Wie sehr die Auffassung durch die eingefahrenen Bahnen der Betrachtung beengt war, zeigt die Entwicklung der Serodiagnostik der Syphilis. Die vorgefaßte Meinung, daß es sich bei der syphilitischen Blutveränderung um eine Bildung von ätiologisch spezifischen Antikörpern gegen Spirochätenbestandteile handelt, mußte bald aufgegeben werden, als sich zeigte, daß das syphilitische Blutserum auch mit alkoholischen Organextrakten reagiert, und bei Verwendung der Alkoholextraktion zur Extraktbereitung Organe und Gewebe fast beliebiger Herkunft als Reagenzien zum serologischen Luesnachweis sich brauchbar erwiesen. Jetzt schieden sich die Wege. Die einen, vor allem Weil und Braun, nahmen an, daß bei Syphilis eine Auto-Antikörperbildung gegen körpereigene Gewebsbestandteile vorläge, eine Deutungsweise, die später auch von Wassermann vertreten wurde. Die meisten aber vermochten dieser Auto-Antikörpertheorie nicht zu folgen, weil es nicht möglich war, durch künstliche Vorbehandlung mit den alkoholischen Extrakten die syphilitische Blutveränderung im Tierversuch zu erzeugen, und bevorzugten kolloidchemische Betrachtungen, um das Wesen der syphilitischen Blutveränderung dem geistigen Bedürfnis anzupassen. Andere endlich vertraten einen Dualismus der Auffassung, indem sie einerseits eine ätiologisch spezifische Antikörperbildung, andererseits unspezifische kolloidale Alterationen als Ursache der syphilitischen Blutveränderung erblickten.

## II. Das Forssmansche heterogenetische Antigen.

In jene Zeitspanne, die der Widerstreit der Meinungen in bezug auf die Erklärung des Wesens der Serodiagnostik der Syphilis noch stark kennzeichnete, fällt die Entdeckung und Analyse des sogenannten Forssmanschen heterogenetischen Antigens, jenes Antigens, das sich im Gegensatz zu allen bis dahin bekannten gruppenspezifisch im Tierreich verteilt vorfindet. Charakteristisch für dieses Forssmansche Antigen ist bekanntlich, daß es die Organe der Tierarten vom sogenannten Meerschweinchentypus kennzeichnet, während es den Organen vom sogenannten Kaninchentypus fehlt. Bei den näheren Untersuchungen über die Eigentümlichkeit dieses heterogenetischen Antigens hat sich nun in den Jahren 1913/1920 die Tatsache ergeben, daß die mit den Antikörpern reagierenden Bestandteile alkohollöslich sind (Doerr und Pick, Sachs und Georgi, Friedberger und Suto, Friedberger und Schiff (Poor), W. Georgi, Sachs und Guth, Sordelli und Pico). Die alkoholischen Extrakte sind befähigt, heterogenetische hämolytische Hammelblutamboceptoren zu binden, mit heterogenetischen Antikörpern Komplementbindung und Ausflockung zu ergeben. Aber im Gegensatz zu dieser Reaktionsfähigkeit des heterogenetischen Antigens in alkoholischer Lösung mit den Antikörpern entbehren die alkoholischen Extrakte jedes Immunisierungsvermögens. Sie sind im Gegensatz zu den wässrigen Organemulsionen oder Organextrakten nicht befähigt, heterogenetische Antikörper im tierischen Organismus zu erzeugen.

Der Parallelismus, der derart mit dem Verhalten des syphilitisch veränderten Blutserums gegenüber den zur Serodiagnostik der Syphilis dienenden Organextrakten besteht, ist unverkennbar. In beiden Fällen handelt es sich um ein alkohollösliches Substrat, das im

Reagensglas charakteristisch oder spezifisch reagiert, einerseits mit dem syphilitischen Blutserum, andererseits mit dem heterogenetischen Antiserum. In beiden Fällen übt zugleich der alkoholische Extrakt im lebenden Organismus keine Antigenfunktion aus. Nun lag von vornherein die Übersicht für das heterogenetische Antigen eindeutig. Denn den Ausgangspunkt bildeten ja die Organpräparate in physiologischer Kochsalzlösung, und diese üben volle Antigenfunktion sowohl *in vitro* als auch *in vivo* aus. Der alkoholische Extrakt, der nur mit dem Antiserum reagierte, wurde durch Zerlegung des nativen heterogenetischen Antigens gewonnen, und da seine Reaktionsfähigkeit in durchaus spezifischer Weise lediglich gegenüber den durch Vorbehandlung mit heterogenetischen Antigenen gewonnenen Antiseris in Erscheinung trat, war ein Zweifel nicht möglich, daß es sich auch bei dem Zusammenwirken heterogenetischer Antiseris mit den alkoholischen Extrakten heterogenetischer Antigene um eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion handelte, wenn auch das alkohollösliche Antigen nicht imstande war, Antikörper zu erzeugen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Serodiagnostik der Syphilis. Das eigentliche Antigen, das zur syphilitischen Blutveränderung führt, war unbekannt. Denn auch die wässerigen Organ suspensionen, aus denen die alkoholischen Organextrakte bereitet waren, vermochten nicht zu einer künstlichen Entstehung einer entsprechenden Blutveränderung zu führen, mit Ausnahme der wässerigen Suspensionen syphilitischer Organe nach den älteren Versuchen von Citron und Munk. So war man sich wohl wiederholt eines Parallelismus im Verhalten der heterogenetischen Antigen-Antikörperreaktion und des serologischen Luesnachweises bewußt geworden und hatte auch auf ihn hingewiesen, ohne daß eine Möglichkeit des Verständnisses sich ergeben hätte. Dabei muß auch berücksichtigt werden, daß selbst die derart gekennzeichnete Analyse der heterogenetischen Antigene eigentlich nichts grundsätzlich Neues darstellte, vielmehr nur ein Analogon der von K. Meyer ausgeführten Untersuchungen über Bandwurmantigene war (1910/11). Gerade die Arbeiten Meyers über Bandwurmlipide müssen bei retrospektiver Betrachtung im Sinne einer ausgezeichneten Analyse gewertet werden. Sie zeigten, daß man mit wässerigen Bandwurmextrakten Antiseris erhält, die mit alkoholischen Bandwurmextrakten reagieren, ohne daß — wenigstens in den ersten Versuchen Meyers — eine Immunisierung mit den alkoholischen Bandwurmextrakten gelang. Also das nämliche Verhalten wie bei den heterogenetischen Antigenen, und es ist bemerkenswert, daß, ebenso wie bei den heterogenetischen Lipoiden, auch in bezug auf die Bandwurmlipide eine spezifische Antigenwirkung festzustellen war, nur mit dem Unterschied, daß sie dort gruppenspezifisch, hier art- bzw. gattungsspezifisch war.

Man vermutete daher, und auch K. Meyer hat das ausgesprochen, daß zur immunisierenden Wirkung gegenüber den Lipoidantigenen wohl noch eine andere Komponente erforderlich ist, die zu den andersartigen Bestandteilen der Bandwurmlipidsubstanz gehört. Wenn trotz alledem diese Befunde zunächst als merkwürdig imponierten und keineswegs zu einer Synthese gedanklicher Zusammenfassung führten, so lag das zweifellos daran, daß eben die Diskrepanz zwischen Antikörperbindungsvermögen und Fähigkeit zur Antikörperbildung, die sich bei den alkoholischen Extrakten dokumentiert, so sehr der gewohnten Betrachtung widersprach, daß man sich nicht entschließen

konnte, aus der Einzelbeobachtung die allgemeine Gesetzmäßigkeit abzuleiten oder auch nur den Versuch machte, nach experimentellen Stützen für den Beweis einer Regelmäßigkeit im Naturgeschehen zu suchen.

### Die Kombinationsimmunisierung.

Ein Wandel trat erst ein, als Landsteiner im Jahre 1921 mitteilte, daß es ihm gelungen sei, durch Kombination des alkoholischen Extraktes heterogenetischer Organe mit artfremdem Blutserum (Schweineserum) vom Kaninchen heterogenetische Antikörper zu gewinnen, ein Befund, der durch die Arbeiten von Landsteiner und Simms (1923) auf breiterer experimenteller Grundlage gestützt erschien. Es ist nicht ohne Interesse, wie Landsteiner zu dieser interessanten Versuchsanordnung gelangte, und wie das positive Ergebnis ihn selbst überraschte. Den Ausgangspunkt bildeten nämlich die Studien Landsteiners über chemospezifische Antigene. Es hatte sich ergeben, daß man streng chemospezifische Antikörper erzeugen kann, und zwar durch Kombination von chemischen Komponenten mit Eiweißstoffen. Landsteiner erblickte die Ursache, ähnlich wie früher Obermayer und Pick, in der Entstehung eines synthetischen Produkts aus Eiweißkomponente und Chemikal, und da es sich um Verbindungen von Diazoniumkörpern der chemischen Stoffe mit Eiweiß handelte, sprach Landsteiner von Azoproteinen. Die Bedingungen ähneln insofern denjenigen, die sich bei der Analyse des heterogenetischen Antigens kund taten, als in Hemmungsversuchen auch die einfache chemische Substanz spezifisch reagierte, ohne allerdings zur sinnfälligen Antigenfunktion weder *in vitro* noch *in vivo* hinzureichen. Die sich unmittelbar manifestierende Antigenfunktion entstand erst durch Kombination mit Eiweißstoffen.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist also Landsteiner dazu gelangt, auch die alkohollösliche Quote des heterogenetischen Antigens mit Eiweißstoffen zu koppeln. Aber im Gegensatz zu den chemospezifischen Antigenen „schien der Versuch“ wie Landsteiner selbst sagt, „nicht aussichtsvoll, da die chemische Natur der bindenden Substanz nicht bekannt war und schon darum keine Methode zur Herstellung einer festen Verbindung zwischen dieser und Eiweißkörpern zur Verfügung stand“, wie in den Untersuchungen mit chemospezifischen Antigenen. Es wurde daher versucht, „eine lose Kombination vom Typus einer Adsorptionsverbindung“ durch einfaches Mischen der alkohollöslichen Komponente mit Blutserum zu erzeugen. „Wider Erwarten wurden mit diesem Verfahren ausgesprochen positive Resultate erzielt.“

Landsteiner hat daher die alkohollösliche Komponente des heterogenetischen Antigens und überhaupt Stoffe, die nur im Reagenzglas mit dem Antikörper reagieren, ohne immunisierend zu wirken, als Haptene bezeichnet, also gewissermaßen Greifstoffe, die zwar mit dem Antikörper reagieren, denen aber ein Immunisierungsvermögen nicht zukommt. Die weitere Analyse des heterogenetischen Antigens hat die tatsächlichen Feststellungen von Landsteiner und Simms vollkommen bestätigt (Takenomata, Heimann, Doerr und Hallauer u. a.). Wir wissen heute, daß die Eiweißkomponente beliebiger Herkunft sein kann. Es kann sowohl tierisches als auch bakterielles Eiweiß als Eiweißbestandteil dienen, um dem alkohollöslichen Teil

des heterogenetischen Antigens volle Antigenfunktion zu verleihen. Die verschiedenen Blutsera eignen sich augenscheinlich nicht gleich gut; es kommen Variationen in ihrer Aktivierungsfähigkeit vor (Georgi, Heimann). Jedenfalls muß die Eiweißkomponente artfremd sein. Es ist bisher nicht gelungen, durch Verwendung arteigenen Eiweißes, wie es Doerr und Hallauer irrtümlich glaubten, dem alkohollöslichen Anteil des heterogenetischen Antigens immunisierende Antigenfunktion zu verleihen. Nach den bisherigen Erfahrungen (Doerr und Hallauer) scheint es, daß vornehmlich gelöste Eiweißstoffe (im Gegensatz zu cellulär geformten) die Bedingungen für die Aktivierung des Haptens zum Antigen darbieten.

Besondere Beachtung, nicht nur in theoretischer, sondern auch in methodologischer Hinsicht, verdient der Umstand, daß sich auch bakterielles Eiweiß für die Haptenaktivierung eignet (Doerr und Hallauer, Klopstock, Kraus und Mera u. a.). In der Tat können Bakterien beliebiger Art, auch durch Bakteriophagenwirkung aufgelöste Kulturen, die Aktivierung vermitteln, nach den Untersuchungen Klopstocks übrigens auch alkoholische Bakterienextrakte, eine Fähigkeit, die vielleicht auf alkohollösliches Bakterieneiweiß zurückzuführen ist. Da artfremdes Eiweiß unter Umständen in sehr geringen Mengen zur Aktivierung ausreicht, muß berücksichtigt werden, daß eine Aktivierung durch tierische Stoffe infolge bakterieller Verunreinigungen vorgetäuscht werden kann. Möglichst aseptisches Arbeiten ist daher, um Trugschlüssen vorzubeugen, notwendig. Es wird im allgemeinen gewährleistet sein, wenn die alkoholischen Extrakte erst jeweils vor der Injektion verdampft und ihre Rückstände in physiologischer Kochsalzlösung oder Eiweißlösungen aufgenommen werden. Augenscheinlich sind manche frühere unverständliche Angaben der Literatur dadurch zu erklären, daß die Lipoidextrakte häufig in wässriger Suspension oder wässriger Lösung, wenn auch unter Zusatz eines Konservierungsmittels, lange Zeit aufbewahrt wurden und womöglich erst der Geruchsinn zu entscheiden hatte, ob die Reagenzien noch brauchbar waren. So sind immerhin fälschlich gedeutete Resultate zu verstehen, sei es, daß sich Lipoidsuspensionen scheinbar ohne Eiweißzusatz zur Immunisierung eigneten, sei es, daß arteigene Eiweißbestandteile als Aktivatoren zu fungieren schienen.

### Hapten und Schlepper.

Die derart gekennzeichnete Analyse des Forssmanschen heterogenetischen Antigens ist für die weitere Erforschung der Lipoidantigene im allgemeinen methodologisch maßgebend geworden. Ich glaube daher, bei dem Sonderfall des heterogenetischen Antigens noch etwas verweilen zu sollen, um den Mechanismus der Kombinationswirkung in seinen Grundlagen zu erörtern. Landsteiner hat, entsprechend den Überlegungen, die ihn zur experimentellen Versuchsanordnung führten, angenommen, daß eine Komplexverbindung von Eiweiß und alkohollöslicher Antigenkomponente das eigentliche immunisierungsfähige Vollantigen darstellt. Er hat mit Recht die Annahme abgelehnt, „daß das Hapten in den durch das eingespritzte Eiweiß bewirkten Immunisierungsprozeß gewissermaßen mit einbezogen wird“ in dem Sinne, daß die Eiweißimmunisierung den Ictus immunisatorius für die Lipoidimmunisierung darstellt. Tatsächlich spricht hiergegen die von Landsteiner beschriebene und vielfach



bestätigte Beobachtung, daß die Bildung von heterogenetischen Antikörpern ausbleibt, wenn der alkoholische Extrakt in die eine, das Serum in die andere Ohrvene gleichzeitig eingespritzt wird. Es ist der vorherige Kontakt zwischen beiden Komponenten im Reagensglas erforderlich, um die Antikörperbildung gegen das alkohollösliche heterogenetische Lipoid zu gewährleisten.

Andererseits ist aber mit der Landsteinerschen Annahme nicht in Einklang zu bringen, daß die Eiweißkomponente artfremder Herkunft sein muß. Ich habe daher in meinen in Gemeinschaft mit Klopstock und Weil ausgeführten Arbeiten der Landsteinerschen Vorstellung eine andere gegenübergestellt, die ich kurz als Schleppertheorie bezeichnete, und die mir den tatsächlichen Bedingungen und dem Verständnis wesentlich besser gerecht zu werden scheint. Ich nehme an, daß die Lipoidkomponente an und für sich deshalb nicht zur Antikörperbildung führt, weil sie von den körpereigenen Säften umhüllt und derart biologisch maskiert wird. Der Führer ist dann das umhüllende körpereigene Eiweiß, und die Körper-eigenheit bringt es mit sich, daß der inadäquate Reiz für den Immunisierungseffekt fehlt. Wenn das richtig ist, so kommt dem artfremden Eiweiß die Funktion zu, gewissermaßen als Schlepper oder als Schiene zu wirken. Selbstverständlich muß diese Schlepperfunktion wegfallen, wenn Lipoid und Eiweiß getrennt injiziert werden. Denn in diesem Falle wird eben das Lipoid sofort von dem körpereigenen Eiweiß der Blutflüssigkeit maskiert und hat keinerlei Gelegenheit, mit dem an anderer Stelle gleichzeitig injizierten artfremden Eiweiß zusammenzutreffen.

Zugleich wird man dem Schienensystem, das die artfremde Eiweißkomponente darstellt, die Rolle zuerteilen dürfen, das Lipoid an den Ort der Antikörperbildung heranzuführen. Dabei käme schließlich noch die Möglichkeit in Betracht, daß die Eiweißkomponente auch im Sinne einer für den Immunisierungsakt erforderlichen Molekülvergrößerung wirkt. Aber mit dieser Annahme allein oder als Vorbedingung für eine synthetische bzw. Adsorptionsverbindung kann man die Schlepperwirkung des Eiweißes nicht erklären. Denn sonst müßte ja auch arteigenes Eiweiß zu dem gleichen Effekt führen, und das ist nicht der Fall. Ich lasse es dahingestellt, ob man durch geeignete physikochemische Eingriffe (Vergrößerung der Korngröße, Herabsetzung der elektrischen Ladung) Lipide so verändern kann, daß sie auch an und für sich (ohne Eiweißschlepper) zur Antikörperbildung hinreichen, wie das neuerdings Fraenkel und Tamari für kolloidale Lecithin-Cholesterinlösungen beschrieben haben. Sollte es der Fall sein, so würden derartige Befunde unbedingt für die Richtigkeit der Schlepper- oder Schienentheorie sprechen. Denn sie würden ja zeigen, daß eben wirklich Lipide auch an und für sich Vollantigene sein können, wenn sie nur in den geeigneten Zustand gebracht werden, im Sinne meiner Betrachtungsweise also dann, wenn sie durch Zustandsänderungen der maskierenden Funktion der Körpersäfte entzogen sind.

### III. Lipide als Antigene.

Stellt nun die Lipoidfraktion des heterogenetischen Antigens einen Sonderfall dar, oder bedeutet sie nur ein Beispiel für eine alle Lipide betreffende Gesetzmäßigkeit? Nach Untersuchungen von Landsteiner und Levene weist die Lipoidfraktion des heterogenetischen

Antigens Besonderheiten auf. Die wirksame Substanz ist zum Unterschied von den bekannten Lipoiden in Wasser löslich. Sie liefert bei der hydrolytischen Spaltung Fettsäuren und Kohlehydrate. Dazu ist aber zu berücksichtigen, daß die chemische Charakterisierung von Lipoiden überhaupt mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, und Landsteiner selbst hält es immerhin für wahrscheinlich, daß es sich bei dem heterogenetischen Hapten um den Vertreter einer besonderen Klasse von Lipoiden handelt. Wenn man an eine Übertragung der bei der Analyse des heterogenetischen Antigens gewonnenen Erfahrungen auf andere Lipide denken wollte, so mußte natürlich die Frage nach dem Wesen der syphilitischen Blutveränderung einen Angelpunkt der Betrachtung darstellen. Sie blieb trotz Landsteiners Entdeckung etwa 4 Jahre lang unbeantwortet. Und in der Tat schienen von vornherein zwei Momente eine unüberwindliche Scheidewand darzustellen. Auf der einen Seite fehlte, wie ich schon erwähnt habe, für die zum serologischen Luesnachweis dienenden Reagenzien der primäre positive Ausgangspunkt, d. h. der Nachweis der künstlichen Erzeugbarkeit von Antikörpern, die sich ebenso verhalten wie das syphilitisch veränderte Blutserum, durch Vorbehandlung mit den nativen artfremden Organen. Der Parallelismus war also trotz zahlreich vorhandenen Analogien kein vollständiger.

Auf der anderen Seite aber mußte man unter Zugrundelegung einer Übereinstimmung im Verhalten erwarten, daß die heterogenetischen Antisera und vor allem diejenigen, die durch Kombinationsimmunisierung nach dem Vorgange Landsteiners erhalten waren, nicht nur heterogenetisch wirkten, sondern auch, wie das syphilitische Blutserum, mit Organextrakten beliebiger Herkunft reagierten. Denn die heterogenetischen Organextrakte, z. B. Meerschweinchenherzextrakte, stellen ja ebenso wie die nicht heterogenetischen vorzügliche Reagenzien für die verschiedenen Methoden des serologischen Luesnachweises dar. Und trotzdem wirken die heterogenetischen Antisera ihrer Bezeichnung entsprechend eben heterogenetisch.

Zwar hatte Taniguchi (unabhängig von Landsteiner) schon im Jahre 1920/21 mitgeteilt, daß durch die Immunisierung mit heterogenetischem Antigen auch eine positive Wassermannsche Reaktion, d. h. Komplementbindung mit nicht heterogenetischen Organextrakten bewirkt werden soll, eine Angabe, die allerdings Georgi, wenn auch bestätigen, so im Sinne unspezifischer Labilitätsreaktionen deuten zu müssen glaubte. Von unserem heutigen Standpunkte aus wäre es freilich nicht ausgeschlossen, daß Taniguchi seinerzeit auch echte Wassermannsche Reaktion gelegentlich in heterogenetischen Antisera gefunden haben könnte. Aber jedenfalls bestand und besteht ein großer Unterschied zwischen heterogenetischen Antiseris und solchen Antisera, die sich wie syphilitische menschliche Blutsera verhalten, und eine derartige Differenz war von vornherein nicht zu erwarten, wenn man den Bestandteilen der alkoholischen Organextrakte, die mit dem syphilitischen Blutserum reagieren, Antigencharakter zuschreiben wollte. Tatsächlich hat daher die Analyse des heterogenetischen Antigens bei einer gedanklichen Überlegung mit dem gleichen Recht zu der Schlußfolgerung führen können, daß die bei der Wassermannschen Reaktion wirksamen Stoffe in den Organextrakten nicht Lipoidantigene sind.

## Die syphilitische Blutveränderung.

Der Weg für das weitere Eindringen in das Wesen der Wassermannschen Reaktion und damit in die Lehre von den Lipoidantigenen im allgemeinen ist erst frei geworden durch die Vorbehandlung des Organismus mit arteigenen Lipoiden bzw. arteigenen alkoholischen Organextrakten. Diesem neuartigen Vorgehen gegenüber, das von Sachs, Klopstock und Weil geübt worden war, konnten sich durch traditionelle Betrachtung eingeengte Überlegungen sträuben. Denn man war meist von der Unfähigkeit zur Auto-Antikörperbildung so überzeugt, daß man auf das Gelingen eines derartigen Versuchs wohl nur geringe Hoffnungen gesetzt hatte.

Wenn ich trotzdem das Experiment nicht für aussichtslos hielt, so war für mich jene schon erörterte Vorstellung maßgebend, die ich als Schleppertheorie zusammengefaßt habe. Wenn nämlich auch artfremde Lipide im Organismus durch die körpereigenen Eiweißbestandteile so maskiert werden, daß sie zur Antigenfunktion nicht gelangen können, so mußte man das von körpereigenen bzw. arteigenen Lipoiden erst recht erwarten, und es drängte sich unmittelbar von diesem Gesichtspunkte der Betrachtung aus die Schlußfolgerung auf, daß die Lipide im Organismus im natürlichen Verbandsverbande eben in der nämlichen Weise maskiert sind und daher nicht zur antikörperbildenden Funktion gelangen können. Ganz anders aber konnten die Bedingungen liegen, wenn die körpereigenen Lipide durch Alkoholextraktion aus ihrem natürlichen, sie maskierenden Verband gerissen und nunmehr mit artfremdem Eiweiß als Schlepper gekoppelt werden.

Derart eröffnete sich der Weg zur Beantwortung der Frage, ob die zur Sero-diagnostik der Syphilis dienenden ubiquitär verbreiteten, d. h. in den Organextrakten beliebiger Herkunft vorhandenen Lipide ebenso Antigene sein könnten wie die heterogenetischen Lipide nach den Feststellungen Landsteiners. Durch die Benutzung arteigener Lipide war zudem die Möglichkeit einer interferierenden Bildung von spezifischen Lipoidantikörpern irgendwelcher Art, mochten sie artspezifisch oder wie die heterogenetischen gruppenspezifisch sein, völlig ausgeschlossen. Die einfach erscheinende Versuchsanordnung, die sich derart ergab, war also das Resultat von besonderen Überlegungen, die von der insbesondere durch Landsteiner vertretenen Betrachtungsweise abwichen. Wenn daher, wie bekannt und heute allgemein bestätigt, unser Ergebnis ein positives war und dieses neuartige positive Resultat erst nach einem Zeitintervall von mehreren Jahren den Beobachtungen Landsteiners folgte, so ist die Ursache hierfür zweifellos in der theoretisch bedingten Fragestellung und Versuchsanordnung zu erblicken.

Ich glaube in der Tat, daß erst die von mir in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Klopstock, Weil und Heimann ausgeführten damaligen Untersuchungen zu der Erkenntnis der allgemeinen Gesetzmäßigkeit, die in bezug auf die Funktion der Lipide als Antigene besteht, geführt haben. Ich verkenne keineswegs die grundlegende Bedeutung der Einführung des methodologischen Prinzips der Kombinationsimmunsierung durch Landsteiner. Ich erwähne auch ausdrücklich, daß Landsteiner außer der Analyse des heterogenetischen Antigens auch für artspezifische Blutkörperchenlipide, etwa gleichzeitig mit unseren ersten Arbeiten, denselben Geltungsbereich erwiesen hat. Aber die

Untersuchungen Landsteiners beschränkten sich eben auf die Analyse bekannter spezifischer Antigenfunktionen, und da sie, vielleicht gehemmt durch die theoretische Betrachtung, nicht darüber hinausgingen, mußten sie die Frage nach der Antigennatur der Lipoide im allgemeinen und nach dem Wesen der syphilitischen Blutveränderung zunächst unberührt lassen.

Die Feststellung, daß die zur Serodiagnostik der Syphilis brauchbaren Organextrakte im allgemeinen, also nicht nur die heterogenetischen, bei der Kombination mit artfremdem Eiweiß zur Bildung von Lipoidantikörpern führen, beleuchtete mit einem Schläge den Mechanismus des serologischen Luesnachweises und das gesamte Problem von den Lipoidantigenen. Gerade dadurch, daß unsere Untersuchungen zeigen konnten, daß sogar arteigene Organextrakte im Kaninchenorganismus zur Antikörperbildung führen und eine Blutveränderung entstehen lassen, die der syphilitischen in jeder Hinsicht entspricht, mußte jeder Zweifel daran beseitigt erscheinen, ob die mit dem syphilitischen Blutserum reagierenden alkoholischen Organextrakte Antigene enthalten. Die Antigennatur dieser Organextrakte war damit endgültig nachgewiesen, und ihre Reaktionsfähigkeit mit dem Syphilitikerserum auf einen andersartigen Vorgang, etwa auf eine rein kolloidchemische Reaktion zurückzuführen, dagegen muß sich die Ökonomie des Denkens sträuben, solange nicht ein stringenter Beweis für diese Möglichkeit erbracht wird.

### Antigene und Pseudoantigene.

Ich darf dabei vielleicht auf einige grundsätzliche Fragen der Serodiagnostik der Syphilis etwas näher eingehen. Es wird leicht verkannt, daß in bezug auf formale Analogisierung auch vor der Entdeckung der Antigennatur der Organextrakte ein vollkommener Parallelismus zwischen Wassermannscher Reaktion bzw. den Flockungs- und Trübungsreaktionen und den durchsichtigen Antigen-Antikörperreaktionen bestand. Wenn man trotzdem in bezug auf die syphilitische Blutveränderung der Antikörpertheorie nicht folgte, so lag das lediglich daran, daß weder ein Beweis noch eine Verständnismöglichkeit für die Antigennatur der Reagenzien bestand. Als aber unsere Untersuchungen das fehlende wichtige Glied experimentell in die Beweiskette einfügten, war ein Zweifel eigentlich nicht mehr möglich.

Man hatte freilich gegenüber der Annahme einer Antikörperreaktion auch deswegen Bedenken, weil die Serodiagnostik der Syphilis nicht streng ätiologisch-spezifisch ist, sondern mehr oder weniger häufig übergreift. In dieser Hinsicht wurden und werden auch noch heute nicht selten zwei Dinge zusammengeworfen, die eigentlich nichts miteinander zu tun haben, die sich nur in der praktischen Auswirkung des serologischen Luesnachweises tangieren können. Es handelt sich um zwei Vorgänge, die zu der gleichen Ausdrucksform sowohl bei der Komplementbindung als auch bei der Ausflockung führen können. Der eine ist die echte Antigen-Antikörperreaktion, der andere ist die Labilitätsreaktion. Die Antigen-Antikörperreaktion ist primär ein spezifisch abgestimmter Prozeß, der sekundär zu einer Globulinalteration führt, als deren Erscheinungsform die Komplementinaktivierung nachgewiesen wird. Die Labilitätsreaktion aber ist primär ein unspezifischer Vorgang, lediglich bedingt durch eine Kolloidlabilität der Serumeiweißstoffe.

Derart labile Eiweißkörper sind ansprechbar auf Eiweißfällungsmittel im weitesten Sinne, wenn die letzteren auch von weit geringerer Wirksamkeit sind als die Reagenzien, die zum chemischen Eiweißnachweis dienen. Zu derartigen Eiweißfällungsmitteln gehören auch die zum serologischen Luesnachweis dienenden Lipoidreagenzien. Die sekundäre Folge derartigen unspezifischer Labilitätsreaktionen aber ist dieselbe wie diejenige der spezifischen Antikörperreaktionen. Es entsteht die gleiche Globulinaalteration, und sie dokumentiert sich dem Beobachter in den nämlichen Phänomenen, in der Komplementbindung oder in der Ausflockung. Die Kunst des Serologen ist, die Lipoidreagenzien so herzustellen und die Versuchsanordnung quantitativ so einzuschränken, daß Labilitätsreaktionen praktisch auf ein Mindestmaß reduziert sind. Der erfahrene Serologe weiß, daß er zu diesem Zwecke insbesondere Gravidensera und die Sera von Schwerkranken (böartige Geschwülste, chronische Infektionen u. a.) vergleichend heranziehen muß. Denn gerade bei derartigen Krankheiten und während der Gravidität ist, wie schon die beschleunigte Blutkörperchensenkung zeigt, die Labilität eine wesentlich gesteigerte. Man entgeht nach den bisherigen Erfahrungen der Gefahr dieser Labilitätsreaktionen nur durch das Opfer einer verminderten Empfindlichkeit des serologischen Luesnachweises, eine Forderung, die im Einklang mit Wassermann auch heute noch erhoben werden muß. Berücksichtigt man diese Fehlerquelle nicht, so gerät man in den Bereich des Irrtums, sowohl in der Praxis der Serodiagnostik als auch bei der wissenschaftlichen Deutung experimentell erhobener Befunde.

Denn das gleiche, was für die menschlichen Patientensera gilt, muß auch bei einer Analyse tierischer Immunsera berücksichtigt werden, zumal da wir wissen, daß bei Eingriffen verschiedenster Art, so auch bei Immunisierungsprozessen im tierischen Blutserum unspezifische Veränderungen eintreten, die nach der Seite einer gesteigerten Labilität gerichtet sind. Daraus ergeben sich die Kautelen für die Versuchsanordnung. Es ist eben zu bedenken, daß die verschiedenartigsten Antigene und besonders auch die Lipoidantigene gleichzeitig sogenannte „Pseudoantigene“ sind, die mit labilen Eiweißstoffen der Blutsera reagieren können und derart ebenso wie die Antigene auf Grund ihrer Reaktionsfähigkeit mit spezifischen Antikörpern zur Komplementbindung führen. Gerade daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer quantitativen Anordnung in Reihenversuchen, außerdem unter Umständen zur Erkennung von Labilitätsreaktionen die Ergänzung durch die Kältebindung, die die unspezifischen Reaktionen, wie Sachs, Klopstock und Takenomata gezeigt haben, vermindern oder unterdrücken und häufig der spezifischen Antigen-Antikörperreaktion zum isolierten Ausdruck verhelfen kann.

### **Lipidstruktur und Antigenfunktion.**

Die durch kombinierte Vorbehandlung mit nicht spezifisch differenzierten Organextrakten und artfremdem Blutserum gewonnenen Immunsera verhalten sich in den wesentlichen Punkten wie das syphilitische Blutserum. Die Kongruenz erweist sich auch darin, daß es, ebenso wie bei den Methoden des serologischen Luesnachweises, auf die kolloidale Beschaffenheit der Lipoidreagenzien ankommt. Dieses Moment spielt methodologisch eine wichtige Rolle bei der Feststellung einer Lipoidantikörperbildung. Es handelt sich dabei

um das bei der Wassermannschen Reaktion zuerst von Sachs und Rondoni als wesentlich erkannte Phänomen, daß die Verdünnungen alkoholischer Organextrakte in physiologischer Kochsalzlösung je nach ihrer kolloidalen Beschaffenheit auch in ihrer Empfindlichkeit differieren können. Die kolloidale Beschaffenheit ist eine Funktion der Art der Extraktverdünnung. Bei rascher Verdünnung (rasches Hineinblasen des Extraktes in die Kochsalzlösung) entsteht eine fein disperse Lösung, während bei der sogenannten fraktionierten Verdünnung, d. h. bei langsamer Zugabe der Kochsalzlösung zu dem Extrakt, eine grobdisperse Lipoidemulsion resultiert. Die letztere ist bei weitem empfindlicher, und zwar, wie sich gezeigt hat, nicht nur bei der Serodiagnostik der Syphilis, sondern auch zum Nachweis von Lipoidantikörpern in Immuneris (K. Meyer, W. Georgi, Sachs und Guth, Freiwirth). In manchen Fällen erhält man dabei optimale Bedingungen, wenn man den alkoholischen Extrakt verdampft und erst den Rückstand in physiologischer Kochsalzlösung aufnimmt.

Abgesehen von der methodologischen Bedeutung der Erscheinung gewährt sie bereits einen wichtigen Einblick in die Beziehungen zwischen Antigenstruktur und Antigenfunktion. Sie zeigt uns, daß die chemische Beschaffenheit der Lipoidantigene an und für sich nicht ausreicht, um die Reaktionsfähigkeit mit dem Antikörper in Erscheinung treten zu lassen. Erst eine hinreichende Vergrößerung des Dispersitätsgrades gewährleistet die Demonstration der vollen Antigenfunktion in vitro. Man muß also zwei Phasen bei den Lipoiden unterscheiden. Die erste ist durch die chemische Konstitution bedingt, schließt aber noch nicht die sinnfällig wahrnehmbare Reaktionsfähigkeit in sich. Ich habe ein derartiges Vorstadium des Haptens als Halbhapten bezeichnet. Die zweite Phase, die durch das eigentliche Hapten dargestellt wird, entsteht erst durch die Kombination von chemischer Konstitution und geeigneter kolloidaler Beschaffenheit. Aber auch dieses Haptenstadium gewährleistet bei den Lipoiden eben nur die Antikörperreaktion in vitro, aber nicht das Antikörperbildungsvermögen. Zur Antikörperbildung, also zur vollen Antigenfunktion, ist der Eiweißschlepper erforderlich.

Daß aber der Eiweißschlepper bei den verschiedensten Formen der Lipoidantikörperbildung nicht etwa zu einem Kombinationsprodukt mit dem Lipoid führt, das als solches das immunisierungsfähige Antigen darstellt, ergibt sich aus der völligen Unabhängigkeit der beiden Antikörpertypen, die bei der Kombinationsimmunisierung einerseits gegenüber dem Eiweißantigen, andererseits gegenüber den Lipoiden entstehen. Die Untersuchungen von Sachs, Klopstock und Weil, Dörr und Hallauer, Heinsheimer, Selter haben das mit aller Evidenz dargetan. Eiweißantikörper und Lipoidantikörper sind durch elektive Absorptionsversuche in einem und demselben Immuneserum voneinander zu trennen. Die Kurve der Lipoidantikörperbildung ist ferner völlig unabhängig von derjenigen der Eiweißantikörperbildung. Lipoidantikörper entstehen häufig erst viel später als die Eiweißantikörper, zuweilen erst dann, wenn die Eiweißantikörper ihren Höhepunkt erreicht oder überschritten haben.

Endlich lassen sich in Lipoidantisera Eiweißantikörper und Lipoidantikörper nach Selter dadurch isolieren, daß bei der Ausfällung des Antiserums mit verdünnter Salzsäure der Eiweißantikörper in dem Pseudoglobulin-Albuminanteil bleibt, während der Lipoidantikörper mit den labilen Euglobulinen

ausgefüllt wird. Als Erklärung hierfür kann man annehmen, daß durch den Vorgang der Salzsäurefällung im salzarmen Medium die Lipide des Antiserums aus ihrem maskierten Verbands gelöst und derartig reaktionsfähig werden, so daß sie den Lipoidantikörper fesseln. Der Antikörpergehalt des Sediments würde dann dessen Reaktionsfähigkeit im Sinne eines Lipoidantisera erklären, ähnlich wie die Analyse der bei der Sachs-Georgi-Reaktion entstehenden Flocken durch Sachs und Sahlmann gezeigt hat, daß die Flocken sich wie ein syphilitisches Blutserum mit eigenhemmender Wirkung verhalten können.

Der weitgreifende Parallelismus im Verhalten des syphilitischen Blutserums und der Lipoidantisera läßt jedenfalls einem Zweifel an der Natur der syphilitischen Blutveränderung keinen Raum übrig. Man darf annehmen, daß es sich auch bei der Syphilis um das Vorhandensein von Lipoidantikörpern im Blutserum des Erkrankten handelt, und es fragt sich nur, wie diese nicht spezifisch abgestimmten Lipoidantikörper als Folge der syphilitischen Infektion entstehen.

### **Lipoidantikörperbildung bei Syphilis.**

Zwei Deutungsweisen kommen bisher in Betracht, die die Frage zu beantworten geeignet erscheinen. Man kann entweder im Sinne der von Weil und Braun aufgestellten Auto-Antikörpertheorie annehmen, daß die Lipoidantikörper als Folge einer autogenen Immunisierung entstehen in dem Sinne, daß sich die im syphilitischen Krankheitsherd durch Gewebszerfall freiwerdenden Lipide mit den Eiweißbestandteilen der Spirochäten paaren, um das komplexe Antigen zu bilden. Man kann aber von vornherein auch die Auffassung zugrundelegen, daß die Lipoidantikörper bei der Syphilis durch Spirochätenlipide bedingt sind, indem in der Spirochäte selbst Lipoid und artfremdes Eiweiß sich vereint vorfinden. Auch im letzteren Falle müßte man freilich auf Grund der praktischen Erfahrung bei der Serodiagnostik der Syphilis folgern, daß die immunisierenden Spirochätenlipide nicht spezifischer Art sind, mit der Einschränkung, daß daneben auch spezifisch differenzierte Lipoidantigene eine Rolle spielen können. Beide Auffassungen sind also gedanklich verfolgbar.

Die erste, die der Betrachtungsweise von Weil und Braun folgt, hat durch die Untersuchungen von Sachs, Klopstock und Weil eine experimentelle Begründung erfahren dadurch, daß gezeigt werden konnte, daß in der Tat eine Lipoidantikörperbildung durch arteigene Lipide möglich ist. Die zweite Auffassung ist experimentell gestützt durch die Untersuchungen von F. Klopstock, der gezeigt hat, daß die Vorbehandlung mit abgetöteten Spirochäten im Kaninchenorganismus zu der gleichen Blutveränderung führen kann wie die kombinierte Vorbehandlung mit arteigenen Lipiden und artfremdem Eiweiß. Das gleiche trifft für die Untersuchungen von Landsteiner und van der Scheer auch für abgetötete Trypanosomen zu.

Auf das Für und Wider, das in bezug auf die beiden Betrachtungsweisen angeführt werden kann, glaube ich an dieser Stelle nicht im einzelnen eingehen zu sollen. Dafür, daß bei der syphilitischen Infektion eine Lipoidantikörperbildung durch die Spirochäten veranlaßt sein könnte, sprechen Befunde von F. Klopstock, denen auch Erfahrungen von Witebsky in meinem

Institut analog sind, und die dartun, daß zuweilen syphilitisches Blutserum von Primärfällen am empfindlichsten mit Spirochätenextrakten reagieren kann. Andererseits muß man unbedingt sowohl auf Grund der Immunisierungsversuche, als auch unter Berücksichtigung des Verhaltens des syphilitischen Blutserums annehmen, daß, wenn überhaupt die Spirochätenlipoide ätiologisch verantwortlich sind, sie im allgemeinen durch ihre unspezifische Lipoidantigenquote wirksam sind. Ich selbst halte das vorhandene Material zu einer entscheidenden Stellungnahme noch nicht für ausreichend und möchte auch eine dualistische Betrachtungsweise in dem Sinne, daß sowohl Spirochätenlipoide als auch körpereigene Lipoide das immunisierende Antigen bei Syphilis sein könnten, für zulässig erachten.

Wie man auch die Genese der syphilitischen Blutveränderung in dieser Hinsicht auffaßt, so muß man jedenfalls den Spirochätenbestandteilen besondere Funktionen in bezug auf ihre Schlepperfunktion bei der Lipoidantikörperbildung vindizieren. Folgt man der Auffassung, nach der Spirochätenlipoideiweißkomplexe die verantwortlich zu machenden Antigene sind, so muß man annehmen, daß die natürliche Speicherung im gegenseitigen Verband in den Spirochäten eine besonders geeignete ist, so daß es gerade bei Syphilis zur Lipoidantikörperbildung kommt. Glaubt man aber, daß die Lipoidantigene durch Gewebszerfall frei und durch Spirochäteneiweiß im Krankheitsherd nur aktiviert werden, so muß man wiederum eine besondere Eignung der Spirochäteneiweißstoffe als Schlepper supponieren, um das für Syphilis charakteristische Gepräge der Blutveränderung verstehen zu können.

Daß sich in der Tat nicht alle Eiweißstoffe als Schlepper für die Lipoide gleich gut eignen, ergibt sich aus Erfahrungen mit der Kombinationsimmunisierung unter Verwendung verschiedener Blutsera. Befunde von Georgi, Hei mann deuten darauf hin, daß das Pferdeserum als Schlepper augenscheinlich weniger geeignet ist als das Schweineserum. Man begegnet zuweilen in der Literatur der Auffassung, daß das Schweineserum eine Sonderstellung in bezug auf die immunisatorische Aktivierung der Lipoide einnimmt. Das ist nicht richtig. Andere Blutsera, z. B. Menschenserum, Rinderserum, wie ja auch Bakterieneiweißantigene eignen sich in derselben Weise wie das Schweineserum. Aber trotzdem genügt schon der Umstand, daß das Pferdeserum weniger qualifiziert ist, zu der Annahme, daß auch bei Mikroorganismen Unterschiede in der Fähigkeit zur Schlepperfunktion vorhanden sein können.

Man muß freilich noch ein anderes Moment in Betracht ziehen, und das ist die Tatsache, daß zur Lipoidantikörperbildung im Tierversuch häufig eine viel intensivere und länger dauernde Vorbehandlung notwendig ist, als zur Erzeugung von Eiweißantikörpern. Berücksichtigt man diese Notwendigkeit einer prothierten Immunisierung, so würde man das Entstehen einer Lipoidantikörperbildung im Sinne der Wassermannschen Reaktion nur bei chronischen Infektionskrankheiten erwarten können, und bei ihnen eben nur dann, wenn die Parasitenbestandteile zur Ausübung oder zur Aktivierung von Lipoidantigenfunktionen geeignet sind. So könnte es verständlich erscheinen, daß die syphilitische Blutveränderung nur bei Syphilis eintritt, außerdem noch bei den bekannten mehr oder weniger nahestehenden Infektionskrankheiten (Trypanosomeninfektionen, Malaria, Lepra), zuweilen aber auch bei anderen Infektionen, wie das z. B. bei Endocarditis lenta der Fall zu sein scheint.



Schließlich muß noch ein Moment herangezogen werden, das ist die Konkurrenz der Antigene. Ich werde auf dieses Prinzip noch eingehender zurückkommen und möchte es in diesem Zusammenhange nur insoweit erwähnen, als Eiweißantigene als biologisch stärker wirksame Faktoren die Antigenfunktion von Lipoiden unter Umständen unterdrücken können. Von diesem Gesichtspunkte aus könnte eine Lipoidantikörperbildung im erkrankten Organismus um so leichter eintreten, je schlechter wirksam die schleppenden Eiweißantigene sind. Man würde dann verstehen können, daß gerade vor allem bei Syphilis die Wassermannsche Reaktion positiv wird, wenn man annimmt, daß die Spirochäten schwache Eiweißantigene enthalten, die zwar zur Aktivierung der Lipoiden ausreichen, aber nicht so wirksam sind, um eine Lipoidantikörperbildung im Konkurrenzkampf zu unterdrücken. Von der gleichen Betrachtungsweise aus kann es auch verständlich erscheinen, daß die syphilitische Blutveränderung gelegentlich in jedem Stadium der Syphilis einmal ausbleiben kann. Es entspricht das durchaus den tierexperimentellen Erfahrungen, die zeigen, daß, wenn auch die Mehrzahl, so doch nicht alle Kaninchen auf die Kombinationsvorbehandlung mit einer Lipoidantikörperbildung antworten. Da die Konkurrenz der Antigene, abgesehen von der Antigenstruktur der einzelnen Partialkomponenten, zugleich von der Reaktionsfähigkeit des Organismus, also konstitutionell, abhängig sein kann, so ist es denkbar, daß bei einzelnen Individuen die Lipoidantikörperbildung unterdrückt wird, wenn auch die schleppenden Eiweißantigene nur schwach wirksam sind.

Von manchen Seiten wird gegen die aus Kaninchenversuchen gezogene Schlußfolgerung, daß die syphilitische Blutveränderung die Folge einer Lipoidantikörperbildung sei, geltend gemacht, daß bei Kaninchen schon normalerweise eine Wassermannsche Reaktion vorkommen kann und unter Umständen durch unspezifische Beeinflussung sich hervorrufen läßt. Der Einwand erscheint mir durchaus unberechtigt, da die Analyse der Lipoidantisera in meinem Laboratorium (vgl. Weil) deutlich gezeigt hat, daß sich in der Tat das Verhalten der durch Kombinationsimmunisierung erhaltenen Antisera scharf von unspezifischen Reaktionen abgrenzen läßt. Auch daß es beim Menschen nicht gelungen ist, durch Kombinationsimmunisierung eine Blutveränderung, die der syphilitischen entspricht, künstlich hervorzurufen (Martin, Frei und Grünmandel, Hecht und Schubert, Henning, Heronimus und Awrech, Förtig), dürfte nicht von schwerwiegender Bedeutung sein. Man muß dabei berücksichtigen, daß die Mengen der Lipoidserumgemische immerhin erheblich geringer waren als sie beim Kaninchen zur Verwendung gelangen. Außerdem sind die Injektionen beim Menschen aus begrifflichen Gründen nicht intravenös, sondern subcutan bzw. intramuskulär erfolgt, und es ist kein Zweifel, daß auch beim Kaninchen günstige Bedingungen lediglich bei der intravenösen Injektion gegeben sind.

In gleicher Hinsicht sind negative Befunde bei anderen Tierarten wie dem Kaninchen zu werten. Das Kaninchen ist nun einmal der optimale Antikörperbildner, und es ist nicht zu erwarten, daß bei anderen Tierarten, wie z. B. Meerschweinchen, der Nachweis einer derartigen Antikörperbildung in gleicher Weise ohne weiteres gelingt. Daß übrigens trotzdem Meerschweinchen Lipoidantikörper bilden, wenn sie auch nicht im Blute auffindbar sind, zeigen die Erfahrungen über künstliche Lipoidanaphylaxie am Meerschweinchen, die im folgenden Abschnitt erörtert werden.

In bezug auf die künstliche Erzeugbarkeit einer positiven Wassermannschen Reaktion bei nicht syphilitischen Menschen sind übrigens neuere Mitteilungen von Kroó und Schulze von Interesse, nach denen es auch durch Vorbehandlung von Menschen mit abgetöteten Spirochäten nicht gelingt, eine positive Wassermannsche Reaktion zu erzeugen. Zwar reagierte das Blutserum der derart behandelten Individuen mit alkoholischen Spirochätenextrakten positiv. Mit anderen Extrakten, wie sie zur Wassermannschen Reaktion dienen, war aber das Ergebnis ein völlig negatives. Diese Erfahrungen von Kroó und Schulze beim Menschen unterscheiden sich also von denjenigen F. Klopstocks beim Kaninchen. Denn Klopstock hatte durch Vorbehandlung von Kaninchen mit abgetöteten Spirochäten in der Tat eine Blutveränderung erhalten, die der Wassermannschen Reaktion entspricht, wenn auch die Kaninchenimmunsera eine mehr oder weniger deutliche Dominanz gegenüber Spirochätenextrakten aufwiesen.

Ich möchte aus diesen Versuchen schließen, daß bei Vorbehandlung mit Spirochätenlipoiden die spezifische Antigenquote sehr dominiert, so daß sie beim Menschen unter den Versuchsbedingungen von Kroó und Schulze isoliert zum Ausdruck gelangt. Das Kaninchen ist augenscheinlich für die übrigen nicht spezifisch differenzierten Lipoidantigene leichter ansprechbar, und so kommen auch die letzteren im Tierversuch zur Geltung. Von diesem Gesichtspunkte aus würde also bei einer Übersicht über die Befunde die Autoantikörpertheorie vielleicht mehr Wahrscheinlichkeit besitzen. Andererseits muß man allerdings berücksichtigen, daß in den Versuchen an Menschen möglicherweise durch die Konkurrenz der Antigene nur Spirochätenlipoidantikörper gebildet wurden und vielleicht Kroó und Schulze bei längerer und intensiverer Immunisierung auch allgemeine Lipoidantikörper hätten erhalten können.

Allerdings haben Kroó und Schulze auch nach der Vorbehandlung von Menschen mit Mischungen von alkoholischen Menschenleberextrakten und Spirochätenaufschwemmungen nur Spirochätenantikörper und keine Wassermannsche Reaktion erhalten. Auch dieses Ergebnis wäre auf Grund einer Konkurrenz der Antigene zu verstehen. Dabei darf freilich auch in dieser Beziehung nicht übersehen werden, daß die künstliche Vorbehandlung weder den Kaninchenversuchen, noch dem Geschehen bei der natürlichen syphilitischen Infektion des Menschen entspricht. Denn beim Kaninchen erfolgen eben die Injektionen intravenös, und beim syphilitischen Menschen besteht eine kontinuierliche chronische Reizung; gleichgültig, ob man Organlipide oder Spirochätenlipide als Reizmoment verantwortlich macht. So muß auch auf Grund dieser kritischen Betrachtung eine endgültige Entscheidung zurückgestellt werden, wenn auch vieles dafür spricht, daß körpereigene Lipide neben Spirochätenlipoiden eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der syphilitischen Blutveränderung spielen können.

### **Antigenstruktur und Antigenfunktion bei Lipoiden.**

Haben die im vorstehenden behandelten Untersuchungen das Wesen der syphilitischen Blutveränderung dahin geklärt, daß es sich um eine Lipoidantikörperbildung handelt, also um einen echten Immunisierungsprozeß, so haben sie zugleich das Problem der Antigenfunktion von Lipoiden im allgemeinen aufgeklärt. Wir wissen heute, zumal Sachs und Klopstock auch zeigen konnten,

daß sogar isolierte Fraktionen, wie Lecithin und Cholesterin, zu einer spezifischen Lipoidantikörperbildung unter Benutzung des Kombinationsverfahrens führen können, daß Lipoidsubstanzen grundsätzlich Antigene sein können, daß sie nur zur immunisierenden Antigenfunktion einer Eiweißkomponente als Schlepper bedürfen. Wir können also bereits bei den Lipoiden dreierlei Stadien unterscheiden, die die Beziehungen zwischen Antigenstruktur und Antigenfunktion dartun:

1. Das Kernstadium bildet das Halbhapten, für dessen Charakterisierung im wesentlichen die chemische Konstitution maßgebend ist. Das Halbhapten reagiert weder *in vitro*, noch *in vivo* sinnfällig.

2. Das zweite Stadium wird durch das Hapten dargestellt, im Falle der Lipoiden dadurch, daß die chemisch definierten Lipoiden in eine geeignete Zustandsform (hinreichend grobe Dispersität) gebracht werden. Das Haptenstadium gewährleistet die sinnfällige Reaktionsfähigkeit mit dem Antikörper, reicht aber nicht oder jedenfalls nicht ohne weiteres zur Immunisierung aus.

3. Das Stadium des Vollantigens; es wird bei den Lipoiden durch Kombination mit Eiweißstoffen, die nach den bisherigen Erfahrungen Antigene sein müssen, erreicht.

Eine Einschränkung oder jedenfalls einen Zusatz scheint allerdings diese Einteilung zu bedürfen. Das Haptenstadium reicht nämlich nach den bisherigen Erfahrungen nicht aus, um zur sinnfälligen Reaktionsfähigkeit von Lipoidantigenen und Antikörper *in vivo* zu führen. Der Ausdruck einer derart im lebenden Organismus erfolgenden Reaktion zwischen Antigen und Antikörper ist bekanntlich die anaphylaktische Erkrankung, der anaphylaktische Shock. Ich glaube, die ältere Literatur über Lipoidanaphylaxie an dieser Stelle unberücksichtigt lassen zu dürfen und möchte mich darauf beschränken, auf diejenigen Anaphylaxieversuche hinzuweisen, die auf Grund der Erkenntnis von der Haptennatur der Lipoiden entstanden sind. A. Klopstock hat in der Tat dartun können, daß es beim Meerschweinchen eine Lipoidanaphylaxie nach Vorbehandlung mit Gemischen von Lipoid und artfremdem Blutserum gibt. Wie sehr aber die Auslösbarkeit der anaphylaktischen Erkrankung hierbei von der Antigenstruktur abhängt, ergab sich daraus, daß zu markantem anaphylaktischem Shock der Zusatz desselben Schleppers zum Lipoid bei der Reinjektion erforderlich war, wie er zur Sensibilisierung gedient hatte.

Daß die Lipoiden an und für sich im allgemeinen nicht die Reaktion auslösen können, ist ohne weiteres verständlich. Denn bei alleiniger Reinjektion der Lipoiden werden sie ja durch die körpereigenen Eiweißbestandteile maskiert und dadurch der Reaktionsbereitschaft mit den cellulär gespeicherten Antikörpern entzogen. Diese Maskierung würde freilich wegfallen, wenn die Lipoiden mit artfremdem Eiweiß irgendwelcher Art gepaart sind. Wenn trotzdem in der Regel das zur Sensibilisierung benutzte Schlepperantigen auch für die Reinjektion notwendig ist, so darf man wohl annehmen, daß das durch heterologes Eiweiß umhüllte Lipoid sich zwar zur Antikörperbildung eignet, aber trotzdem nicht an die Zellterritorien herangelangen kann, in denen sich die zur anaphylaktischen Reaktion erforderlichen Lipoidantikörper befinden. Ist aber das Schlepperantigen identisch mit demjenigen der Sensibilisierung, so wird natürlich dieses Antigen die Führerrolle übernehmen und durch seine Affinität zum Eiweißantikörper das Lipoid an den Schauplatz der Handlung heranzuführen.

Daß man trotz dieser Gebundenheit der Lipoidanaphylaxie an die Eiweißanaphylaxie die erstere in isolierter Form nachweisen kann, ist dadurch möglich, daß einerseits die Mengen quantitativ in hinreichender Weise abgestuft werden können, daß aber andererseits durch eine vorausgehende Desensibilisierung durch Reinjektion des Eiweißantigens die Lipoidanaphylaxie isoliert in Erscheinung tritt. Im letzteren Falle muß man berücksichtigen, daß durch die Eiweißdesensibilisierung die derart entstehende Antianaphylaxie eine Anaphylaxie refracta dosi sein kann. Die Eiweißantikörper sind eben nicht vollständig abgesättigt, es bleibt noch ein Rest frei, der, wenn auch nicht zur sinnfälligen Eiweißanaphylaxie ausreichend, trotzdem genügt, um die Affinität für das Eiweißantigen herzustellen und damit die Lipoidantigene den cellulär gespeicherten Lipoidantikörpern zuzuführen. So zeigen gerade diese Versuche über Lipoidanaphylaxie, die übrigens durch Henning auch für arteigene alkoholische Meerschweinchenorganextrakte bestätigt werden konnten, die Bedeutung des Schienensystems für die Auslösung von Antigenantikörperreaktionen im lebenden Organismus. Die erforderliche Antigenstruktur erscheint hier durch die besonderen Verhältnisse noch eingengter als bei der immunisatorischen Erzeugung von Lipoidantikörpern.

#### IV. Chemospezifische Antigene.

Die komplexe Natur der Lipoidantigene stellt augenscheinlich keinen isolierten Einzelfall dar. Ich hatte schon erwähnt, daß Landsteiner zur experimentellen Erprobung des Kombinationsprinzips der Immunisierung für das Forssmansche heterogenetische Antigen von Überlegungen aus gelangte, die sich auf bereits bekannte Antigenfunktionen gründeten. Wir können dabei kurz von chemospezifischen Antigenen sprechen. Sie sind deswegen chemospezifisch, weil man Antikörper erzeugen kann, die in ausschließlicher Abhängigkeit von der Beschaffenheit einer chemisch definierbaren Komponente wirken. Die Lehre von den chemospezifischen Antigenen ist durch Untersuchungen von Obermayer und Pick bereits im Jahre 1906 begründet worden und hat durch die Untersuchungen Landsteiners und seiner Mitarbeiter eine eindringliche Verbreiterung und Vertiefung erfahren. Die chemospezifischen Antigene sind in den früheren Versuchen derart hergestellt worden, daß Komponenten bekannter chemischer Konstitution mit Eiweißkörpern gekoppelt wurden und derart — wenigstens nach der herrschenden Annahme — feste Verbindungen entstanden. Methodologisch handelt es sich dabei um die Einwirkung von Säureanhydriden, Säurechloriden, also um Einführung von Acylgruppen, und außerdem um die angenommene Darstellung von Azoproteinen durch Einwirkung von Diazoniumkörpern auf Eiweiß.

Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen ist kurz dahin zusammenzufassen, daß es gelingt, Komplexe von Eiweiß und chemischer Substanz zu erhalten, die als Antigen sowohl im Reagensglas als auch immunisatorisch wirken, die aber besondere Antikörper erzeugen, die man schlechtweg als chemospezifisch bezeichnen kann. Es ist charakteristisch, daß die Spezifität der derart entstandenen Antikörper nicht mehr gegen die Eiweißkomponente gerichtet ist, die zur Herstellung des komplexen Antigens diente, daß sie vielmehr auf die Produkte aus Eiweiß und dem bestimmten Chemical wirken, gleichgültig,

welcher Herkunft das Eiweiß ist. Man hat den Vorgang auch dahin formuliert, daß durch den chemischen Begriff an Stelle der originären Artspezifität eine konstitutive Chemospezifität tritt. Diese Umwandlung der Antigenstruktur des Eiweißes, bedingt durch den chemischen Eingriff, prägte sich so markant ein, daß man, wenn es auch nicht immer der absoluten Erscheinungsform des Experiments entspricht, den Schwund der originären Artspezifität und das Hervortreten der konstitutiven Chemospezifität in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen geneigt war.

Die geschilderten Feststellungen genügten, um wichtige Probleme der Lehre von den Antigenen und Antikörpern entscheidend zu lösen. Denn ein Zweifel daran, daß es sich hier um Antikörperreaktionen handelt, die durch die chemische Konstitution der Antigene geleitet werden, war nicht möglich, und Landsteiner hat daher mit Recht den Schluß aus seinen Untersuchungen gezogen, daß es sich bei der Spezifität der Antigenfunktionen um chemische Konstitution handelt, und daß die kolloidale Beschaffenheit wahrscheinlich nur „maßgebend ist für die immunisierende Wirkung der Antigene und für die Erscheinungsweise der Reaktionen.“

Nun ist Landsteiner auf Grund seiner Untersuchungen über chemospezifische komplexe Antigene zur Auffindung des methodologischen Prinzips der Kombinationsimmunisierung für das heterogenetische Antigen gelangt. Aus den vorangehenden Erörterungen ist aber ersichtlich, daß sich die Bedingungen der Kombinationsimmunisierung sowohl für das heterogenetische Antigen, als auch für die Lipide im allgemeinen von denjenigen der chemospezifischen Antigene sehr markant unterscheiden, indem einerseits bei den Lipiden die einfache Mischung ausreicht und nicht die Herstellung und Isolierung des Komplexes erforderlich ist, andererseits bei der Kombinationsimmunisierung die Artspezifität der Eiweißkomponente durchaus erhalten und funktionsfähig ist. Diese Verschiedenheiten bei sonst zweifellos vorhandenen Analogien veranlaßten mich, in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern Klopstock und Selter die Frage der chemospezifischen Antigene von neuem aufzunehmen, und zwar war bei der sich nunmehr ergebenden Analyse wiederum die Schleppertheorie die maßgebende Führerin.

Die Untersuchungen von Klopstock und Selter führten zunächst zu einer vollkommenen Bestätigung der Angaben von Landsteiner. Gegenstand der Prüfung waren bisher ausschließlich das Atoxyl und die Metanilsäure, die beide nach der Diazotierung, also in Form ihrer Diazoniumkörper, zur Untersuchung gelangten. Es ergab sich, daß unter Befolgung des Vorganges von Landsteiner Blutsera beliebiger Herkunft und auch anderes Eiweiß, so Bakterieneiweiß, sich zur Herstellung der komplexen chemospezifischen Antigene eignen. Während aber entsprechend den Angaben Landsteiner bei der Herstellung der komplexen Antigene mit Blutserum die originäre Artspezifität erheblich abgeschwächt oder vollständig aufgehoben war, blieb die Artspezifität bei Benutzung von Bakterien weitgehend erhalten. Wenigstens zeigten die komplexen Antigene aus diazotiertem Atoxyl und Proteus X<sub>19</sub>-Bacillen sowohl eine Reaktionsfähigkeit mit chemospezifischem Antiserum als auch mit X<sub>19</sub>-Bacillennimmenserum. In Immunisierungsversuchen wurden allerdings nur chemospezifische Antikörper erhalten, eine Selektion, die wohl der später zu erörternden Konkurrenz der Antigene zu danken ist.

Was nun das Verständnis dieser chemospezifischen komplexen Antigene anlangt, so ist bemerkenswert, daß auch die Untersuchungen von Klopstock und Selter in Übereinstimmung mit Landsteiner ergaben, daß die chemospezifische Komplementbindungsreaktion durch einen Überschuß der chemischen Komponente spezifisch gehemmt werden konnte, und zwar erwies sich zu diesem Zwecke sowohl das native Atoxyl wie auch das diazotierte Atoxyl, wenn auch das letztere in erheblich stärkerem Grade, geeignet. Man muß mit Landsteiner hieraus schließen, daß bereits die einfache chemische Substanz imstande ist, mit dem Antikörper spezifisch zu reagieren. Nur gelangt diese Reaktionsfähigkeit nicht zum sinnfälligen Ausdruck. Den letzteren gewinnt sie erst in Gestalt des komplexen Antigens. Man würde also nach der von mir bei der Besprechung der Lipoide erörterten Terminologie die einfache chemische Substanz als Halbhapten bezeichnen, die in Form des komplexen Antigens zum Hapten bzw. sogar unter Befolgung der Landsteiner'schen Versuchsanordnung unmittelbar zum Vollantigen wird.

Wenn aber die einfache chemische Substanz bereits die chemische Avidität zum Antikörper besitzt, so konnte man gerade bei einem Rückblick von dem durch die Erforschung der Lipoidantigene gewonnenen Standpunkt aus leicht annehmen, daß die Eiweißkomponente nur das chemische Halbhapten in einen geeigneten kolloidalen Zustand bringt, um die Antigenfunktion in Erscheinung treten zu lassen. Dem mochten die älteren Erfahrungen widersprechen, nach denen die Aufhebung der Artspezifität der Eiweißkomponente unmittelbar mit dem Erscheinen der Chemospezifität verknüpft sein sollte. Man muß aber bedenken, daß die Eingriffe, die zur Herstellung der Azoproteine führen (Einwirkung von Alkali, Ausfällung durch Salzsäure und Alkohol) auch an und für sich geeignet sein können, die originäre Antigenstruktur der Eiweißstoffe zu schädigen oder zu vernichten, ohne daß dieser Vorgang ursächlich mit der Manifestation der Chemospezifität verknüpft sein müßte. Die Versuche von Klopstock und Selter sprechen in der Tat in vielfacher Hinsicht in diesem Sinne. Es genügt hier zu erwähnen, daß bei Befolgung des gleichen Vorganges unter Verwendung von bakteriellem Eiweiß ( $X_{19}$ -Bacillen) die Artspezifität des letzteren vollkommen erhalten bleibt und trotzdem chemospezifische Antigene gewonnen werden. Es ist das verständlich, wenn man berücksichtigt, daß bakterielles Eiweiß in bezug auf seine Antigenfunktion im allgemeinen erheblich resistenter ist als tierisches Blutserum.

### Chemospezifische Gemische.

Von diesem Gesichtspunkte aus versuchten wie nun, chemospezifische komplexe Antigene herzustellen durch einfaches Mischen der beiden Komponenten (einerseits diazotiertes Atoxyl bzw. diazotierte Metanilsäure, andererseits Blutserum), ohne die Reihe der Eingriffe einwirken zu lassen, die zur Herstellung der supponierten Azoproteine führen. Das Ergebnis entsprach in jeder Hinsicht den Erwartungen. Wie Klopstock und Selter zeigen konnten, verhalten sich einfache Gemische der diazotierten Chemikalien und Blutserum genau so wie die chemospezifischen Antigene Landsteiners. Nur ist eine gewisse Zeitdauer des Zusammenwirkens der beiden Komponenten erforderlich, damit die chemospezifische Antigenfunktion manifest wird. Aber auch bei einer derartigen Prüfung mit einfachen Gemischen ergibt sich ein scharfes

chemospezifisches Gepräge (vergleichende Prüfungen von Atoxyl und Metanilsäure).

Nur in einer Hinsicht unterscheiden sich die chemospezifischen Gemische von den chemospezifischen Azoproteinen Landsteiners. Die originäre Artstruktur der Serumkomponente ist vollständig erhalten, d. h. das Gemisch reagiert sowohl mit dem chemospezifischen als auch mit dem artspezifischen Antiserum bei der Komplementbindung in vollem Ausmaße. Es ist daher kein Zweifel, daß der Verlust der originären Artstruktur für die Manifestation der chemospezifischen Antigenfunktion nicht notwendig ist, und man wird nicht fehl gehen in der Annahme, daß die nach dem Vorgange Landsteiners hergestellten komplexen Antigene ihre Artspezifität mehr oder weniger durch die mit der Herstellung verbundenen sekundären Einflüsse verloren haben.

Der volle Parallelismus dokumentiert sich auch darin, daß die chemospezifischen Gemische ebenso wie die Azoproteine immunisatorisch zur Erzeugung chemospezifischer Antikörper führen. Es ist dabei bemerkenswert, daß bei geeigneten Kaninchenindividuen unter diesen Bedingungen gleichzeitig chemospezifische und artspezifische Antikörper entstehen und sich durch elektive Absorption voneinander isolieren lassen. Eine Variabilität im Verhalten des tierischen Organismus ist bei der Vorbehandlung mit chemospezifischen Gemischen unverkennbar. In unseren bisherigen Versuchen sind meist nur chemospezifische Antikörper entstanden, in anderen Fällen, wie erwähnt, nebeneinander chemospezifische und artspezifische Antikörper, zuweilen aber auch nur artspezifische Antikörper. Wenn man zur Erklärung dieser mannigfaltigen Reaktionsfähigkeit das Prinzip der Konkurrenz der Antigene verantwortlich macht, so werden die Verschiedenheiten der Reizantwort des lebenden Organismus verständlich. Je nach der Konstitution des einzelnen Organismus überwiegt in dem einen Falle die chemospezifische, in dem anderen die artspezifische Antikörperbildung, und schließlich können, wenn eine ausgesprochene Dominanz der einen über die andere Antigenfunktion nicht zur Geltung kommt, auch beide Antikörpertypen entstehen.

Aus diesen Erfahrungen glaubten wir schließen zu dürfen, daß in der Tat die Eiweißkomponente in den chemospezifischen Gemischen nur die Rolle eines Verstärkers spielt und zu dem geeigneten kolloidalen Zustand führt, der für die Manifestation der Antigenfunktion erforderlich ist. Gerade von dieser Erwägung aus ergab sich aber die Frage, ob eine in diesem Sinne verstärkende Funktion ausschließlich auf die Eiweißstoffe beschränkt sein sollte, oder ob das gleiche Ziel nicht auch durch Heranziehung anderer Substanzen zu erreichen wäre. Die Benutzung von Lipoiden führte in der Tat zu dem Resultat, daß auch die Mischung der diazotierten Chemikalien mit Lecithin eine Manifestation der chemospezifischen Antigenwirkung bedingt. So zeigten Versuche von Klopstock und Selter, daß Lipoid (Lecithin) die Rolle des Eiweißes ersetzen kann, und daß Gemische von Lecithin und Chemikal sich bei der Komplementbindung im Reagensglas ebenso verhielten wie Gemische von Eiweiß und chemospezifischen Stoffen bzw. wie die Azoproteine. Die Antigenfunktion der Lipoide bleibt dabei in den Gemischen vollständig erhalten. Die beweisführende Versuchsanordnung erfordert daher gewisse Kautelen deswegen, weil chemospezifische Antisera, wie sich gezeigt hat, nicht

selten eine mehr oder weniger starke Lipoidantikörperquote enthalten. Möglicherweise werden durch die Einwirkung der chemischen Komponente auf das Blutserum Lipide in einer bisher nicht zu bestimmenden Weise mobilisiert und disponibel. Wie dem aber auch sei, eine hinreichende quantitative Variation der Versuchsbedingungen läßt die chemospezifische Antigenfunktion gegen Lipoidgemische markant und isoliert zum Ausdruck gelangen, so daß an der analogen Rolle, die Lipide und Eiweißstoffe in den Gemischen als verstärkende Faktoren spielen können, kaum zu zweifeln ist.

Allerdings üben die Gemische von chemischen Stoffen und Lipoid im Gegensatz zu denjenigen von Blutserum und Lipoid keine chemospezifische Vollantigenfunktion aus. Sie sind nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht imstande, im tierischen Organismus zur Bildung von chemospezifischen Antikörpern zu führen. Man kann also bei den Gemischen von Lipoid und Chemikal nur von Haptenen sprechen. Vielleicht werden diese chemospezifischen Lipoid-Haptene ebenso wie die Lipide an und für sich durch körpereigene Eiweißstoffe bei der Injektion umhüllt und derart maskiert, eine Vorstellung, bei der man freilich annehmen muß, daß die Lipoidkomponente in dieser Hinsicht so dominiert, daß sie dem chemischen Anteil die Reaktionsfähigkeit mit den körpereigenen Bestandteilen erschwert.

Allerdings möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß unsere bisherigen Versuche, mit chemospezifischen Lipoidgemischen Antikörper zu erzeugen, nur unter intravenöser Injektion der Gemische erfolgten. Neuere Erfahrungen machen es aber wahrscheinlich, daß unter Umständen die intravenöse Injektion nicht das Optimum der Versuchsbedingungen darstellt. Es handelt sich hierbei um Untersuchungen zur Erzeugung einer chemospezifischen Anaphylaxie, über die im folgenden Abschnitt berichtet werden wird, und die dargetan haben, daß bei isolierter Vorbehandlung mit der chemischen Komponente der anaphylaktische Zustand nur dann entsteht, wenn die Sensibilisierung subcutan, aber nicht, wenn sie intravenös vorgenommen wurde. Es wird daher auch an den chemospezifischen Lipoidgemischen zu erproben sein, ob sie bei Einverleibung in das subcutane Bindegewebe im Gegensatz zur intravenösen Injektion zu einer Bildung von chemospezifischen Antikörpern führen.

### **Antikörperbildung durch chemische Stoffe (chemospezifische Anaphylaxie).**

Bei der Herstellung komplexer chemospezifischer Antigene erweist sich im Gegensatz zum Verhalten komplexer Lipoidantigene auch arteigenes Blutserum geeignet. Es gelingt sowohl unter Herstellung der Azoproteine als auch im Mischungsversuch bei Benutzung von Kaninchenserum als Eiweißkomponente vom Kaninchen chemospezifische Antikörper zu erhalten, wenn sie auch nicht immer in dem gleichen Maße angereichert werden wie bei Verwendung artfremden Blutserums. Der letztere quantitative Unterschied mag aber vielleicht durch eine schlechtere Eignung des Kaninchenserums bedingt sein. Denn beim Meerschweinchen läßt sich durch Vorbehandlung mit einfachen Gemischen von diazotiertem Atoxyl und Meerschweinchenserum sehr regelmäßig eine chemospezifische Anaphylaxie erzeugen.

Daß es überhaupt eine chemospezifische Anaphylaxie gibt, haben schon die älteren Erfahrungen mit Azoproteinen gezeigt (Landsteiner, K. Meyer und



Alexander). Neuartig an den Versuchen von Klopstock und Selter ist nur, daß sie auch durch einfache, nur kurze Zeit vor der Injektion in Kontakt gewesene Gemische von Chemikal und Blutserum erzielbar ist. Man darf auf die Demonstration der Anaphylaxie einen besonderen Wert legen, da sie gewissermaßen das letzte Glied in der Kette der Beweisführung für die Antigenantikörpernatur einer Reaktion darstellt. Während bei den Reagensglasmethoden immerhin Fehlerquellen und Täuschungen durch unspezifische Pseudoreaktionen denkbar sind, ist der anaphylaktische Shock mit tödlichem Ausgang und typischem Obduktionsbefund ein so krasses Kriterium für die vollzogene Reaktion und ihre Spezifität, daß ein Zweifel an einer Antigenantikörperreaktion kaum noch übrig bleiben kann.

Die anaphylaktische Erkrankung stellt ja in der Tat nichts anderes dar als die klinische Folge eines Zusammenwirkens von Antigen mit den an geeigneter Stelle cellulär lokalisierten Antikörpern. Wenn es daher gelingt, durch chemospezifische Gemische Anaphylaxie zu erzeugen und der anaphylaktische Tod wiederum durch chemospezifische Gemische auslösbar ist, für die Auslösbarkeit aber der chemospezifische Charakter entscheidet, so muß die Natur des Vorganges natürlich auf eine chemospezifische Antigenantikörperreaktion zurückzuführen sein.

Nun gelingt es beim Meerschweinchen, wie schon erwähnt, durch Vorbehandlung mit Gemischen von Meerschweinchenserum und chemospezifischer Komponente den anaphylaktischen Zustand zu erzeugen. Dieser Umstand würde aber merkwürdig erscheinen, wenn das gleiche Ergebnis nicht auch durch Vorbehandlung der Meerschweinchen allein mit der chemischen Komponente erreichbar wäre. Denn bei Vorbehandlung chemospezifischer Gemische liegen ja die Verhältnisse grundsätzlich anders wie bei der Vorbehandlung mit Azoproteinen. Das Eiweiß ist, wie in dem vorherigen Abschnitt erwähnt, in dem Gemisch keineswegs verändert oder denaturiert. Es besitzt gegenüber den Antikörpern die volle originäre Artspezifität. Unter diesen Bedingungen sollte man also erwarten, daß auch die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit rein chemischen Stoffen (diazotiertem Atoxyl, diazotierter Metanilsäure) zur Entstehung der chemospezifischen Anaphylaxie Anlaß gibt. Das ist aber bei intravenöser Einverleibung nicht der Fall.

Der Widerspruch, der hierin gelegen ist, wird allerdings verständlich, wenn man dem zeitlichen Moment Rechnung trägt, das bei der Verwendung chemospezifischer Gemische erforderlich ist. Die beiden Komponenten müssen, wenn auch nur kurze Zeit, in Kontakt sein, bevor sie zur Injektion gelangen. Dieser Kontakt fällt natürlich bei intravenöser Injektion des Chemikals fort; denn die chemische Substanz kann dann eben rasch zur Wirkung oder zur Ausscheidung gelangen, bevor die notwendige vergrößernde Komplexbildung erfolgt ist. Anders könnten aber die Bedingungen liegen, wenn der chemischen Substanz im subcutanen Gewebe Gelegenheit für den erforderlichen Kontakt mit körpereigenen Stoffen vor der Resorption gegeben ist.

Tatsächlich entsprechen die Versuche von Klopstock und Selter diesen Überlegungen. Es gelang durch subcutane oder intraperitoneale, aber nicht durch intravenöse Vorbehandlung von Meerschweinchen mit den isolierten Diazoniumkörpern (des Atoxyl und der Metanilsäure) eine chemospezifische Anaphylaxie zu erzeugen. Die Anaphylaxie

läßt sich bei derart sensibilisierten Tieren durch intravenöse Reinjektion von Azoproteinen oder chemospezifischen Gemischen ohne weiteres nachweisen.

Dagegen lösen die freien Diazoniumkörper bei intravenöser Reinjektion keine anaphylaktischen Krankheitserscheinungen aus, gleichgültig, ob die Meerschweinchen durch chemospezifische Gemische oder durch die Chemikalien allein sensibilisiert sind. Auch dieses negative Ergebnis ist verständlich. Wenn nämlich bei intravenöser Injektion der chemischen Komponente schon für die Sensibilisierung eine intravitale Komplexverbindung nicht zustande kommt, so wird sie bei der Reinjektion erst recht nicht rasch genug vollendet sein können, um zum akuten anaphylaktischen Shock Anlaß zu geben. Das Chemikal wird im Gegenteil durch seine Avidität zu dem cellulär lokalisierten chemospezifischen Antikörper eher zu einer Desensibilisierung als zu einer Shockauslösung führen können, was tatsächlich der Fall ist. Im Gegensatz zur intravenösen Injektion läßt aber die subcutane oder intracutane Reinjektion ohne weiteres den anaphylaktischen Zustand erkennen. Es entstehen dann chemospezifische anaphylaktische Lokalreaktionen, die sich bei geeigneter Dosierung in tiefgreifenden Nekrosen dokumentieren und dabei wiederum ein streng chemospezifisches Gepräge aufweisen.

Die Analyse der Anaphylaxieerscheinungen mit chemospezifischen Antigenen ist also in mehrfacher Hinsicht interessant. Sie zeigt, daß die chemische Komponente, obwohl sie im Reagensglas nur ein Halbhapten ist, bei geeigneter Applikation sowohl zur Erzeugung der Anaphylaxie, als auch zur Auslösung anaphylaktischer Reaktionen ausreicht. Die Umwandlung in das Hapten- bzw. in das Vollantigenstadium kann also hier im lebenden Organismus erfolgen. Die Bedeutung der Antigenstruktur für die Antigenfunktion ist hier in bestimmendem Maße von der Applikationsstelle im lebenden Organismus abhängig. Es liegt nahe anzunehmen, daß eine derartige Funktion des Ortes der primären Handlung auch bei Immunisierungsformen bzw. bei Methoden der Schutzimpfung in Frage kommen kann. Durch die derart entwickelte Analyse wird es zugleich verständlich, daß Stoffe, die im Reagensglas nicht ohne weiteres sinnfällige Antigenfunktionen manifestieren können, trotzdem im lebenden Organismus als Haptene bzw. sogar als Vollantigene wirken. Hierdurch unterscheidet sich das Verhalten der chemospezifischen Antigene von demjenigen der Lipoidantigene, bei denen gerade ein Haptenstadium die Bedingungen charakterisiert, indem die Reaktionsfähigkeit mit den Antikörpern noch keineswegs das Immunisierungsvermögen gewährleistet.

## V. Bakterielle Haptene.

Die Aktivierung, die Haptene oder sogar, wie im vorigen Abschnitt erörtert worden ist, Halbhaptene im lebenden Organismus erlangen können, gibt Anlaß zu einigen Überlegungen, über gewisse Möglichkeiten der Immunitätsentstehung. Die chemischen Stoffe nehmen eine Sonderstellung unter den bisher besprochenen komplexen Antigenen ein. Die Vorbehandlung mit diazotiertem Atoxyl allein führt beim Kaninchen, wie es scheint, nur selten und nur in geringem Grade zur Antikörperbildung im Blute. Dagegen gelingt es bei Meerschweinchen, wie schon besprochen, leicht durch subcutane Vorbehandlung mit diazotiertem Atoxyl oder auch diazotierter Metanilsäure eine starke chemospezifische Ana-

phylaxie zu erzeugen. Das ist auch deshalb bemerkenswert, weil ja das Meerschweinchen erfahrungsgemäß ein schlechterer Antikörperbildner ist als das Kaninchen. Es zeigt sich also hier, daß eine Substanz, die auf Grund ihres Verhaltens im Reagensglasversuch nicht einmal ein Hapten, sondern nur ein Halbhapten zu sein braucht, trotzdem eine spezifisch veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus, eine Allergie, hervorzurufen geeignet ist. Auch in bezug auf die Antigenfunktion der Lipoide liegen die Verhältnisse ähnlich, wenn auch nicht identisch. Die komplexen Lipoidantigene, gewonnen durch Mischung von Lipoid und Eiweißantigenen, führen beim Meerschweinchen zur Lipoidanaphylaxie, obwohl eine Antikörperbildung im Blute nicht oder nur in geringem Ausmaße nachweisbar ist.

Betrachtet man nun die Erscheinungen der spezifischen Anaphylaxie und der spezifischen Immunität als Ausdrucksformen eines einheitlichen Vorganges, der spezifischen Allergie, so könnte man auch für die Entwicklung einer spezifischen Immunität an ähnliche Verhältnisse denken. Es könnte sein, daß Bakterienbestandteile, die nur Haptene oder sogar vielleicht nur Halbhaptene sind, zur Immunität bzw. zur Anaphylaxie Anlaß geben, ohne daß sie in bezug auf ihr Vermögen, zur Antikörperausscheidung ins Blut zu führen, als Vollantigene erscheinen. Man müßte dann nur annehmen, daß für die Immunität ebenso wie für die Anaphylaxie eine celluläre Speicherung der Antikörper hinreichend ist und die letzteren nicht ins Blut sezerniert zu werden brauchen. Der Mangel an Parallelismus, der nicht selten zwischen Antikörperspiegel des Blutes und Immunität besteht, würde derart verständlich erscheinen können.

Was die Deutungsweise einer derartigen Immunität anlangt, so würde sie in zweierlei Richtung gegeben sein. Man kann daran denken — eine Betrachtungsweise, die älteren Vorstellungen entspricht —, daß der allergische Zustand eine Bereitschaft zur raschen Ausscheidung von Antikörpern bedeutet und damit zur Abtötung der in den immunen Organismus eindringenden Parasiten führt. Man kann aber auch annehmen, daß die Bedingungen der Immunität noch mehr denjenigen der Anaphylaxie verwandt sind, und zwar in dem Sinne, daß nur das *Primum movens* einen spezifischen Charakter hat, sekundär aber die Schutzwirkung auf unspezifische Weise erfolgt. Es handelt sich hier um eine Theorie, die ich bereits früher und auch in meinem Referat über Proteinkörpertherapie auf der Düsseldorfer Naturforscherversammlung erörtert habe. Man muß sich bewußt sein, daß jedes Abreagieren von Antigenen und Antikörper im lebenden Organismus in seinen sekundären Folgen einen unspezifischen Reiz darstellt, wie er augenscheinlich bei der anaphylaktischen Erkrankung in maximaler Form zur Geltung gelangt. Diese unspezifische Reizwirkung, die die Antigen-Antikörperreaktion zur Folge hat, mag in einer plötzlichen kolloidalen Erschütterung der gesamten protoplasmatischen und Säftesubstanz ihre Ursache haben.

Folgt man dieser Hypothese, so wird eine derart erfolgende Veränderung im gesamten Organismus auch für die Lebensbedingungen von Mikroorganismen nicht gleichgültig sein können, sei es, daß sie zu einer raschen Sekretion von Antikörpern Anlaß gibt, sei es, daß unspezifische Schutz- und Abwehrkräfte mobilisiert werden und auf die Bakterien wirken, sei es, daß durch die Milieuveränderung die eindringenden Bakterien auf ungünstige Lebensbedingungen stoßen, die ihr Wachstum hemmen und derart rasch zu ihrer Elimination führen.

Es würde also durch das Überstehen einer Infektion oder auch durch eine aktive Immunisierung ein spezifischer Immunitätszustand in Erscheinung treten, ohne daß eine Antikörperbildung im Blute nachzuweisen ist. Die Anaphylaxie gegenüber Lipoiden und gegenüber chemospezifischen Antigenen wäre dann als formale Analogie einer derart gedachten spezifischen Immunität aufzufassen.

### Restantigene.

Ich erörtere diese Möglichkeiten, deren spekulativer Natur ich mir bewußt bin, zugleich aus dem Grunde, weil die vorhandene Literatur über die sog. Restantigene von Bacillen zu einer entsprechenden Betrachtung in gewisser Hinsicht Anlaß zu geben geeignet erscheint. Es handelt sich um die amerikanischen Forschungen von Zinsser und Parker, Avery, Heidelberger und ihren Mitarbeitern, Perlzweig und Steffen u. a. Zinsser und Parker konnten aus Bakterienextrakten eiweißfreie Lösungen erhalten, die in spezifischer Weise mit den homologen Antiseris reagierten, ohne daß es möglich war, mit diesen Präparaten von Kaninchen Antisera zu gewinnen. Es handelt sich um resistente, relativ niedrig molekulare Stoffe, die von Zinsser als „Restantigene“ bezeichnet wurden. Ebenso verhielten sich die von Avery und Heidelberger aus Pneumokokken gewonnenen spezifisch präcipitablen eiweißfreien Bestandteile wie Haptene. Bemerkenswert an diesen Pneumokokkenstudien ist zu gleicher Zeit die Typenspezifität dieser präcipitalen Pneumokokkenhaptene, während die Artspezifität an den eiweißhaltigen Anteil des Antigens gebunden ist. In bezug auf ihr chemisches Verhalten werden die Pneumokokkenhaptene als hochmolekulare Kohlehydrate aufgefaßt. Wir haben es also augenscheinlich bei diesen Restantigenen weder mit Eiweißstoffen, noch mit Lipoiden, sondern mit Kohlehydraten zu tun.

Derartige eiweißfreie polysaccharidartige Restantigene lassen sich anscheinend aus zahlreichen Bakterienarten gewinnen. So außer aus Pneumokokken und Friedländerbacillen auch aus Influenzabacillen, Tuberkelbacillen, Staphylokokken, Streptokokken, Typhusbacillen, Meningokokken, Milzbrandbacillen, X<sub>19</sub>-Bacillen u. a. (außer den genannten Autoren: Hitchcock, Lancenfield, Müller und Tomczik, Prezsmyski, Meyer, Schiemann und Casper u. a.). Übereinstimmend ergibt sich wohl aus den Untersuchungen, daß diese Restantigene insofern Haptene sind, als sie im Reagensglas spezifische Präcipitation aufweisen, aber beim Kaninchen keine Antikörperbildung hervorrufen. Sie unterscheiden sich von den Lipoiden darin, daß auch durch kombinierte Vorbehandlung mit Schleppern, z. B. Schweineserum, bisher eine Antikörperbildung nicht gelungen ist.

Merkwürdig ist nun, daß die typenspezifischen Restantigene der Pneumokokken trotzdem augenscheinlich bei Mäusen eine aktive Immunität erzeugen können, wie sich das in Untersuchungen von Perlzweig und Steffen und insbesondere aus den Arbeiten aus dem Robert Koch-Institut (Meyer, Schiemann und Casper) ergibt. Während Perlzweig und Steffen geneigt sind, in den Restantigenen zwei eiweißfreie Substanzen anzunehmen, von denen die eine spezifisch präcipitabel sein, die andere immunisierend wirken soll, gelangen Schiemann und Casper zu der Auffassung, daß dieselbe Substanz hinsichtlich der Präcipitation nur ein Hapten ist, bei Mäusen aber trotzdem immunisierend wirkt.

Gerade in Anbetracht dieses Widerspruchs im Verhalten glaubte ich die Divergenz der chemisch definierten Stoffe in bezug auf die Antikörperbildung beim Kaninchen und die Erzeugung von Anaphylaxie beim Meerschweinchen als Analogon anführen zu sollen. Ich bin mir wohl bewußt, daß die Anaphylaxie beim Meerschweinchen auch eine Antikörperbildung bedeutet, aber eben doch in einer solchen Form, daß die humorale spezifische Veränderung stark in den Hintergrund tritt gegenüber der cellulären Sensibilisierung. So könnte auch bei der aktiven Immunisierung, wofern man der oben erörterten Hypothese folgt, eine celluläre Immunität in dem skizzierten Sinne entstehen, ohne daß in Immunisierungsversuchen beim Kaninchen eine Antikörperbildung im Blute nachweisbar sein müßte, zumal unter Berücksichtigung der Applikationsstelle bei der Einverleibung. Auch die Restantigene könnten dann als Haptene aufgefaßt werden, die unter geeigneten Bedingungen eine Aktivierung im lebenden Organismus erfahren. Allerdings fehlt als Beweisglied für eine derartige Betrachtung der bisher noch nicht geglückte Nachweis einer vollen Antigenfunktion durch Kombinationsimmunisierung.

Inwieweit es sich in den äußerst interessanten Studien Moros über die Entstehung der Hautempfindlichkeit nach kombinierter Vorbehandlung mit Tuberkulin und anderen Komponenten (Kuhpockenlymphe, Serumeiweiß) um Haptenerwirkungen handelt, mag dahingestellt bleiben. In bezug auf die tierexperimentellen Grundlagen sei auf die Arbeit von Keller und Dölter aus Moros Klinik verwiesen.

### Bakterienlipide.

Daß zu den bakteriellen Haptenen auch Lipide gehören, ist schon erwähnt worden. Alkoholische Bakterienextrakte bzw. Bakterienlipide können in der Tat zu typischen Antikörperreaktionen im Reagensglas führen. Ich sehe dabei davon ab, auf die älteren Arbeiten, insbesondere von Much, K. Meyer u. a. näher einzugehen, und erinnere nur daran, daß die Auffassung von der Antigenatur der Bakterienlipide schon frühzeitig durch Much und seine Schule energisch verfochten worden ist. Neuerdings haben insbesondere die Untersuchungen von Boquet und Nègre, Dienes, Freund und ihren Mitarbeitern, Przesmycki, Klopstock und Witebsky, Eisler und Ehrlich, Zurukzoglu u. a. gezeigt, daß in der Tat verschiedene Bacillenarten Lipidantikörper erzeugen können, sei es, daß sie in nativem Zustande, sei es, daß sie in Gestalt von alkoholischen Extrakten oder in deren Kombination mit artfremdem Eiweiß zur Immunisierung dienen. Der Umstand, daß auch alkoholische Bakterienextrakte ohne weiteren Zusatz Lipidantikörper erzeugen können, zeigt, daß das reine Haptenstadium bei den Bakterienlipiden freilich bisher nicht immer scharf zu fassen ist. Es liegt das wohl daran — und die Untersuchungen Klopstocks sprechen hierfür durchaus —, daß in die alkoholischen Bakterienextrakte gleichzeitig Schleppersubstanzen übergehen, die möglicherweise als alkohollösliche Eiweißkörper aufzufassen sind<sup>1</sup>. Nach Untersuchungen von Guggen-

<sup>1</sup> In einer mir während der Niederschrift dieser Zeilen bekannt gewordenen Mitteilung berichten auch Weigmann und Lüse über die Antikörperbildung durch bestimmte alkohollösliche Bestandteile der Tuberkelbacillen ohne Schlepperzusatz. Sie konnten in gleicher Weise auch aktive und passive Anaphylaxie erzeugen. In der alkohollöslichen Fraktion konnte Stickstoff nicht nachgewiesen werden. Eine Stickstofffreiheit müßte nicht gegen

heim in meinem Laboratorium sind übrigens auch alkoholische Eigelbextrakte instande, ohne besonderen Zusatz von Schlepperantigenen zur Lipoidantikörperbildung zu führen.

Man muß auch bei den Antisera gegenüber bakteriellen Lipoiden unterscheiden zwischen artspezifischen und gruppenspezifischen Lipoidantikörpern. Die letzteren können unter Umständen sich ebenso verhalten wie die gegen Lipoid beliebiger Herkunft gerichteten syphilitischen Blutsera. Bei einem Überblick über das bisher vorliegende Untersuchungsmaterial ist es schwer, einheitliche Gesichtspunkte für den Zusammenhang der Erscheinungen zu entwickeln. Im allgemeinen ergibt sich wohl, daß meist die Bakterienextraktantisera mit den nativen Bakterien nicht reagieren und umgekehrt die Bakterienantisera nicht mit den Bakterienextrakten. Das deutet darauf hin, daß entweder die Bakterienlipide im natürlichen Verband nicht disponibel sind, oder daß ihre Antigenfunktion durch die bakteriellen Eiweißantigene unterdrückt wird. Bei anderen Bacillenarten (wie z. B. Tuberkelbacillen) besteht aber augenscheinlich eine Disponibilität der Lipide, indem auch die durch Vorbehandlung mit Vollbacillen gewonnen Antisera Lipoidantikörper enthalten. Nach Przesmycki sollen durch Immunisierung mit Vollbakterien häufiger relativ spezifische Lipoidantikörper entstehen, so daß also die Bakterienlipide in ihrer cellulären, originären Struktur spezifischere Antikörper hervorrufen würden als die isolierten Lipide. Verständlich wäre eine derartige Divergenz, und zwar wiederum unter der Annahme, daß einerseits die Disponibilität spezifischer Bakterienlipide im natürlichen Verband eine stärkere sein könnte als diejenige der unspezifischen Lipide, daß andererseits die Antigenfunktion der letzteren durch die höhere Dignität der ersteren unterdrückbar wäre.

Ein Umstand verdient bei der serologischen Analyse der Bakterienlipide besondere Beachtung. Es handelt sich um die verstärkende Funktion, die Lecithin in unspezifischer Weise auf schwachwirkende Bakterienlipoidantigene ausüben kann. Derartige Verstärkungsversuche sind in neuerer Zeit zuerst von Landsteiner und Levene unter Verwendung eines gereinigten Präparates des Forssmanschen Antigens ausgeführt worden (Verstärkung durch Rinderhirnlipide). Sodann haben Dienes und Scheff, sowie Freund gezeigt, daß die Antigenwirkungen alkoholischer Bakterienextrakte durch Lecithinzusatz eine erheblich gesteigerte Empfindlichkeit erfahren. In sehr markanter Weise hat sich diese durch Lecithin bedingte Verstärkung in Versuchen von Yasui in meinem Laboratorium gezeigt. In der Tat werden gerade alkoholische Bakterienextrakte in ihrer Komplementbindungsfähigkeit durch Lecithinzusatz außerordentlich begünstigt, obwohl das Lecithin an und für sich mit den entsprechenden Lipoidantisera keinerlei Reaktion aufweist. Unter Umständen ermöglicht der begünstigende Einfluß des Lecithins erst die Demonstration von bakteriellen Lipoidantigenwirkungen, die sonst kaum oder gar nicht in Erscheinung treten. Es ergibt sich derart ein geeignetes methodologisches Prinzip für den Nachweis von Lipoidantigen-

die Annahme von Schlepperstoffen sprechen. Daß jedenfalls alkoholische Bakterienextrakte im Gegensatz zu den alkoholischen Extrakten aus tierischen Organen Schlepperfunktionen entfalten, ergibt sich aus der von Klopstock demonstrierten Möglichkeit, durch kombinierte Immunisierung mit alkoholischen Extrakten heterogenetischer Organe und alkoholischen Bakterienextrakten heterogenetische Antikörper zu gewinnen.

funktionen im Reagensglas. Andererseits dokumentiert sich hierin wiederum die Abhängigkeit der reinen Haptenwirkung von der Antigenstruktur, da augenscheinlich durch Lecithinzusatz das bakterielle Lipoidantigen erst die geeignete, hinreichend grobe Zustandsform erfährt, um der Antikörperbindung einen sinnfällig wahrnehmbaren Ausdruck zu geben.

## VI. Disponibilität und Antigenfunktion.

In den vorangehenden Abschnitten konnte bereits mehrfach darauf hingewiesen werden, daß das Immunisierungsvermögen und in ähnlicher Weise auch die Bereitschaft zur Antikörperreaktion im Reagensglas trotz Vorhandenseins der primär erforderlichen Antigenstruktur wesentlich beeinflußt werden kann durch einen Faktor, den ich kurz als Disponibilität der Antigene bezeichne. Diese Abhängigkeit von der Disponibilität imponiert in einfachster Weise bei den einzelligen Lebewesen. Wenn man bedenkt, daß in allen Mikroorganismenarten eigentlich die Vorbedingungen zur Lipoidantikörperbildung durch die gleichzeitige Anwesenheit von Lipoiden und artfremdem Eiweiß gegeben sind, so muß es zunächst überraschen, daß ihre Fähigkeit, Lipoidantikörperbildung auszulösen, im natürlichen Verbande eine außerordentlich verschiedenartige ist. Spirochäten und Trypanosomen können augenscheinlich in günstigster Weise diese Funktion ausüben, während bei Bakterien diese Fähigkeit entweder fehlt oder jedenfalls außerordentlich schwach ist. Eine Übersicht wird ermöglicht durch die Einführung des Prinzips der Disponibilität als erklärendes Band. Gerade die Lipide sind eben häufig derart gespeichert, daß sie in den Zellen und Geweben weder *in vitro* mit den Antikörpern reagieren können, noch ohne weiteres zur Bildung von Lipoidantikörpern Anlaß geben, selbst wenn das Material für den zu immunisierenden Organismus artfremd ist. Der eigentliche Gehalt an Lipoidantigenen dokumentiert sich qualitativ oder quantitativ erst dann, wenn die Lipide aus dem natürlichen Verband durch Alkoholextraktion gerissen sind und derart ihre wirkliche Reaktionsfähigkeit gewinnen.

Die Unterschiede, die zwischen Disponibilität und Maskierung bestehen, beschränken sich aber keineswegs auf die einzelligen Lebewesen. Sie zeigen sich auch bei der serologischen Analyse der Organe und Gewebe der Makroorganismen in sehr deutlicher Weise. Nur so ist es ja zu verstehen, daß erst die Methode der Kombinationsimmunisierung zur Erkenntnis der allgemeinen Gesetzmäßigkeit einer Lipoidantikörperbildung geführt hat. Ein historischer Rückblick läßt eine derartige Maskierung der Lipide in den tierischen Organen ohne weiteres erkennen. Nach der Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis hatte man sich vielfach bemüht, das Serum von Kaninchen durch Vorbehandlung mit wässrigen Organsuspensionen künstlich wassermannpositiv zu machen. Die Ergebnisse waren negativ, mit Ausnahme des heute leicht verständlichen Sonderfalls der Vorbehandlung von Kaninchen mit wässrigen Suspensionen oder Extrakten hereditär-syphilitischer Organe.

Die beiden Komponenten (Lipoid und Eiweiß), die zur Lipoidantikörperbildung erforderlich sind, sind aber zweifellos in artfremden Organsuspensionen stets vorhanden. Wenn es trotzdem in der Regel nicht gelingt, mit ihnen Lipoidantikörper zu erzeugen, so kann die Ursache nur darin gelegen sein, daß die Lipide nicht in einer freien disponiblen Form, sondern maskiert im natürlichen

Verband gespeichert sind. Erst durch die Alkoholextraktion und durch die Kombination des Alkoholextraktes mit artfremdem Eiweiß oder auch mit der gleichen wässerigen Organsuspension wird die Antigenfunktion der Lipoidantigene manifest. Unter Berücksichtigung dieser mangelnden Disponibilität der Lipide wird es auch verständlich, daß immunisierte Kaninchen oder auch der syphilitische Mensch Lipoidantikörper im Blute beherbergen können, die gegen ubiquitär verbreitete, also auch gegen körpereigene Lipide gerichtet sind. Wären die letzteren nicht maskiert, so würden die Lipoidantikörper als Auto-Antikörper deletär wirken müssen, und ihre Entstehung würde ein Durchbrechen der von Ehrlich als „horror autotoxicus“ bezeichneten Selbstregulation des Organismus gleichkommen.

Keineswegs darf man es aber als allgemeine Regel betrachten, daß die Lipide in der erörterten Form maskiert sind. Auch hier zeigt bereits die historische Rückschau, daß die Bedingungen verschiedenartig liegen können. Es sei nur an die Analyse der Bandwurmlipide und der heterogenetischen Forssmanschen Lipide erinnert, deren Antigenfunktion ja gerade durch Immunisierung mit wässerigen Organsuspensionen oder Organextrakten aufgedeckt worden ist. Hier besteht also ein grundsätzlich verschiedenartiges Verhalten. Das heterogenetische Antigen führt ohne weiteres zur Bildung heterogenetischer Lipoidantikörper, und wenn man annehmen wollte, daß bei den Manipulationen der Organpräparatbereitung ein Freiwerden erst postmortal stattfindet, so muß die Berechtigung einer derartigen Annahme dadurch außerordentlich eingeschränkt erscheinen, daß auch rote Blutkörperchen, die das Forssmansche heterogenetische Antigen enthalten, wie z. B. die Erythrocyten des Hammels und der Ziege, ohne weiteres zur Bildung heterogenetischer Lipoidantikörper führen.

### Disponibilität und Spezifität.

Es scheint charakteristisch zu sein, daß eine derartige Disponibilität der Lipide im natürlichen Verband in der Regel dann nachweisbar ist, wenn es sich, wenn ich so sagen darf, um Lipoidantigene höherer Ordnung handelt. Unter der höheren Ordnung verstehe ich dabei den Umstand, daß die Lipide in bezug auf die Spezifität differenzierter sind. Das Forssmansche heterogenetische Antigen gehört zu diesen höher differenzierten Lipoidantigenen. Denn es findet sich eben nicht ubiquitär verbreitet in der Tierwelt, sondern nur in einer bestimmten Gruppe von Tierarten, in derjenigen des sog. „Meerschweinchentypus“. Eine Disponibilität der Lipoidantigene aber läßt sich meist dann erweisen, wenn eine derartige spezifische Differenzierung vorhanden ist. So kennen wir durch die Untersuchungen von Landsteiner und van der Scheer, Witebsky auch artspezifische Lipoidantigene gewisser Blutkörperchenarten, die ihre Antigenfunktion bereits bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit nativen roten Blutkörperchen dokumentieren.

Neben den artspezifischen Lipoidstrukturen kommen die gruppenspezifischen Lipoidantigene in Betracht, von denen das bekannteste, das Forssmansche heterogenetische Antigen, eben besprochen wurde. Eine derartige Gruppenspezifität besteht auch bei den Blutkörperchenmerkmalen des Menschen. Denn auch hier ist charakteristisch, daß das spezifische Gepräge der Blutgruppen in vollkommener Unabhängigkeit von einer artspezifischen oder organspezifischen Differenzierung vorhanden ist und eben verschiedene Gruppen innerhalb einer



bestimmten Art zu unterscheiden erlaubt. Aber auch bei diesen gruppenspezifischen Partialantigenen von Lipoidcharakter hat sich in den Untersuchungen von Witebsky gezeigt, daß eine Disponibilität des gruppenspezifischen Lipoidmerkmals A besteht. Man erhält durch Vorbehandlung mit intakten Menschenblutkörperchen der Gruppe A oder AB gruppenspezifische Lipoidantikörper, und ebenso sind diese gruppenspezifischen Anti-A-Lipoidantikörper imstande, menschliche Blutkörperchen der Gruppe A und AB bei Komplementzusatz aufzulösen. Von praktischer Bedeutung ist dabei, daß derartige gruppenspezifische Lipoidantisera auch geeignet sind, um in alkoholischen Extrakten angetrockneter menschlicher Blutflecken die Blutgruppeneigenschaft durch die Komplementbindungsmethode nachzuweisen (Witebsky). Die Disponibilität der gruppenspezifischen A-Lipoiden gibt zweifellos einen Hinweis auf die Möglichkeit, daß gewisse Formen von Anämien oder Hämoglobinurien unter Umständen an das Blutmerkmal A geknüpft sein könnten, eine Hypothese, auf die von Witebsky und von mir mehrfach hingewiesen worden ist.

Die Annahme von Zusammenhängen zwischen Disponibilität von Lipoidantigenen und Krankheitsentstehung drängt sich auch in anderen Fällen auf, in denen man unter den Bedingungen des natürlichen Geschehens einer Lipoidantikörperbildung begegnet. Auch hierbei kann es sich um spezifische Lipoidstrukturen handeln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie unabhängig von einer Art- oder Gruppenspezifität lediglich das Organ betreffen. Am markantesten erweist sich eine derartige Organspezifität nach den neueren Untersuchungen von Witebsky und Steinfeld, die den vorläufigen Angaben von Weil, Steinfeld, Heimann, Brandt, Guth und Müller folgten, beim Gehirn. Behandelt man Kaninchen mit Gehirnsubstanz irgendeiner Tierart vor, so entstehen Antisera, die ausschließlich mit Hirnlipoiden reagieren, gleichgültig, welcher Herkunft sie sind. Es ist dabei ohne wesentliche differenzierende Bedeutung, ob man die Hirnsubstanz in wässriger Suspension oder in Kombination des alkoholischen Hirnextraktes mit artfremdem Blutsrum einführt. Die organspezifischen Hirnlipoiden sind also im Gehirn zweifellos disponibel. Die ausgesprochene Organspezifität der Hirnlipoidantigene entspricht dem schon seit langer Zeit durch Uhlenhuth bekannten organspezifischen Verhalten der Augenlinse. Bei dem übereinstimmenden Charakter, den die Augenlinse und das Gehirn in bezug auf die Organspezifität ihrer Antigene aufweisen, ist es nicht ohne Interesse, daß nach neueren Untersuchungen von Witebsky auch die organspezifischen Linsenantigene mindestens zu einem wesentlichen Teil, vielleicht vollständig, Lipoidnatur besitzen.

### **Disponibilität, Pathologie und Biochemie.**

Die Disponibilität der Hirnlipoidantigene und ihre Organspezifität können auf eine Beteiligung hirnspezifischer Lipoidantikörper bei der Entstehung metasyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems hinweisen, ein Deutungsversuch, der von Witebsky erörtert worden ist, und der sogar auch dann in den Bereich der Möglichkeiten fällt, wenn die bei syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems im Liquorraum nachweisbaren Lipoidantikörper unmittelbar durch die Spirochäten im Sinne von F. Klopstock erzeugt sein sollten. Denn es hat sich bemerkenswerterweise eine Receptorengemeinschaft zwischen Spirochäten und Hirnlipoiden ergeben.

Es erscheint daher ebenso denkbar, daß Spirochätenantikörper auf das Gehirn wirken könnten, wie daß eine Autoimmunisierung spezifische Hirnlipoidantikörper erzeugen könnte. Nach Untersuchungen von Steinfeld reagieren in der Tat Wassermann-positive Liquoren in gehäufte Anzahl mit alkoholischen Hirnextrakten, während die letzteren mit Blutserum nur in Ausnahmefällen Komplementbindung ergeben. Allerdings gelingt es nach den Untersuchungen von Georgi und Fischer (vgl. auch Abadjieff) durch besondere Bereitung von alkoholischen Hirnextrakten und deren Cholesterinierung Reagenzien herzustellen, die auch mit syphilitischem Blutserum häufig positiv reagieren. Georgi und Fischer neigen daher dazu, in dieser serologischen Reaktionsfähigkeit des Blutes gegenüber cholesterinierten Hirnextrakten den Ausdruck einer Beteiligung des Zentralnervensystems am syphilitischen Krankheitsprozeß zu erblicken. Ich möchte freilich glauben, daß das bisher vorliegende Material noch nicht zu einer gewissermaßen „organotropen“ Serodiagnostik in diesem Sinne hinreicht.

Andererseits ist die weitere Forschung in dieser Richtung durchaus erstrebenswert. Denn es ist denkbar, und schon frühere Erfahrungen über Lipoidantikörperbildung sprechen dafür, daß außer den Organen, die, wie das Gehirn und die Augenlinse, eine ausgesprochene Organspezifität besitzen, auch andere Organe in bezug auf das Verhalten ihrer Lipoidantigene spezifische Strukturen aufweisen, wenn sie auch nicht so dominant sind, wie in den beschriebenen Fällen. Sollten sich bei einem verschiedenen Sitz der syphilitischen Erkrankung differente Antikörpertypen im Serum bei der Serodiagnostik in bezug auf Organspezifität ergeben, so wäre das in praktischer Hinsicht für die Erkenntnis der Lokalisation des Krankheitsherdes bedeutungsvoll. In theoretischer Hinsicht würden derartige Befunde freilich zugunsten derjenigen Vorstellung sprechen, die bei der Syphilis die Antikörperbildung auf körpereigene Lipoidantigene zurückführt.

Wie dem aber auch sei, jedenfalls zeigen schon die bisherigen Erfahrungen, daß es organspezifische Strukturen gibt, daß sie aber in der Regel ebenso wie andere spezifische Eigenschaften mit einer Disponibilität der Lipoidantigenfunktion vergesellschaftet zu sein scheinen<sup>1</sup>. Wenn andererseits die ubiquitär verbreiteten nicht differenzierten Lipoidantigene in der Regel maskiert und so ihrer unmittelbaren Funktion entzogen sind, so verdient vom Standpunkt der pathologischen Physiologie aus die Möglichkeit berücksichtigt zu werden, daß unter den Bedingungen pathogenetischen Geschehens die Maskierung aufgehoben wird und so durch die pathologisch manifest gewordene Disponibilität eine Reaktionsbereitschaft mit den Antikörpern entstehen könnte. Denkbar wäre es, daß ein derartiger Mechanismus, zumal bei syphilitischen Erkrankungen, die ja von einer Lipoidantikörperbildung begleitet sind, zu bestimmten isolierten Organaffektionen führen könnte.

<sup>1</sup> Eine durchgreifende trennende Regel kann man übrigens in der Disponibilität spezifischer Lipoidantigene nicht erblicken. Ausnahmen kommen zweifellos vor. So haben Landsteiner und van der Scheer, Weil gezeigt, daß das heterogenetische Forssman'sche Antigen auch im Blutserum (Pferde- und Meerschweinchenserum) vorhanden, aber maskiert ist. Im Blutserum besteht also zwischen heterogenetischen und nichtspezifischen Lipoiden in bezug auf den Mangel an Disponibilität kein regelmäßiger Unterschied. Daß auch die Lipide des zirkulationseigenen Blutes im Verein mit artfremdem Eiweiß zur Lipoidantikörperbildung führen können, haben Halber und Hirszfeld gezeigt.

Die Beziehungen zwischen Disponibilität und Antigenfunktion sind außerdem bedeutungsvoll, wenn es sich um den Nachweis von Antigenen in den Zellen und Geweben des Organismus handelt. Bei der Prüfung der Organe und Gewebe in wässrigem Medium müssen natürlich die maskierten Lipoidantigene mehr oder weniger dem Nachweis entgehen, und so ergibt sich für das Studium der Verteilung von Lipoidantigenen im Organismus die Forderung, einerseits die nativen Zellen und Gewebe, andererseits deren alkoholische Extrakte zu prüfen. Der erstere Vorgang kann nur die disponiblen Lipoidantigene erfassen, der zweite bestimmt die Gegenwart der Lipoidantigene im allgemeinen, ohne Rücksicht auf die Art ihrer Speicherung. Die biochemische Prüfung von Lipoidantigenen mittels Lipoidantikörpern kann daher zweierlei Ziele haben, auf der einen Seite die Ermittlung des absoluten Gehalts an Lipoidantigenen (in alkoholischen Extrakten), auf der anderen Seite die Erkenntnis ihrer Disponibilität (in wässrigem Medium).

## VII. Antikörperbildung und Konkurrenz der Antigene.

Bei einer biologischen Übersicht ist es erstaunlich, daß man überhaupt ausgesprochen spezifisch wirkende Antiseren erhält. Die Spezifität der Antikörperwirkung ist zwar ein drastisches Merkmal für die biochemische Differenzierung der Arten, der Gruppen und unter Umständen auch der Organe. Sie läßt aber dabei häufig die von vornherein anzunehmenden genetischen Zusammenhänge vermissen. Das ist nicht ohne weiteres verständlich. Eine derartige elektive Wirkung ist um so unbegreiflicher, wenn man, wie im vorigen Abschnitt erörtert, z. B. feststellen muß, daß ein durch Vorbehandlung mit Hirnsubstanz gewonnenes Antiserum ausschließlich auf Hirnlipoide wirkt. Daß das Gehirn nur organspezifische Lipoidantigene enthält, ist kaum zu erwarten. Und tatsächlich ergibt die Prüfung alkoholischer Hirnextrakte gegenüber Lecithinantiseris oder andersartigen Organextraktantiseris ohne weiteres, daß auch die Gehirnssubstanz die gleichen Lipoidantigenfunktionen im Reagensglas ausüben kann wie die übrigen Organ- und Gewebsextrakte des Organismus.

Warum werden aber trotzdem ausschließlich organspezifische Hirnantikörper gebildet? Hier liegt ein Walten der Natur vor, auf das ich schon mehrmals im Verlaufe dieser Ausführungen hinweisen mußte, und das ich als eine entscheidende Einrichtung in dem Sinne betrachten möchte, daß die Antikörperwirkung überhaupt spezifische Strukturen in verhältnismäßig einfacher Weise aufzudecken erlaubt, ohne daß der Experimentator durch das zu erwartende Übergreifen von Gruppenreaktionen gestört wird. Es handelt sich um das Prinzip der Konkurrenz der Antigene, dessen Interferenz schon früher bei der Analyse der Immunisierungsfähigkeit von Eiweißantigenen durch die Untersuchungen von Friedberger, L. Michaelis, Benjamin und Witzinger, Dörr und Berger u. a. erkannt worden ist, das aber gerade bei den Lipoidantigenen eine hervorragende Rolle zu spielen scheint. Man kann die Gesetzmäßigkeiten, die in dem Prinzip der Konkurrenz der Antigene zum Ausdruck gelangen, kurz folgendermaßen formulieren: Das eine, biologisch höherwertige Partialantigen kann die immunisatorische Funktion eines anderen mehr oder weniger stark hemmen oder vollständig unterdrücken. Für diese Selektion der immunisierenden Antigen-

funktionen ist aber nicht allein die Antigenstruktur maßgebend, sondern zugleich die Reaktionsfähigkeit des Organismus.

Nimmt man nämlich auf Grund der konstitutionsserologischen Betrachtungsweise an, daß die Antikörperbildung in präformierten Bahnen erfolgt und die Präformation für die einzelnen Partialantikörper eine verschiedene ist in Abhängigkeit von der Variabilität der Tierart und des Individuums, so folgt daraus, daß auch die Konkurrenz der Antigene bei gleicher Antigenstruktur zu einem verschiedenartigen Ausdruck gelangen kann. Bezeichnend in dieser Hinsicht sind die schon erwähnten Versuche von Klopstock und Selter, die bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit Gemischen von diazotiertem Atoxyl und artfremdem Blutserum in manchen Fällen nur artspezifische, in anderen Fällen nur chemospezifische und endlich gelegentlich artspezifische und chemospezifische Antikörper gleichzeitig erhielten. Die Konkurrenz der Antigene macht ein derartiges variierendes Verhalten verständlich. Bei dem einen Tierindividuum überwiegt die eine, bei dem anderen die andere Reaktionsbahn, und unter Umständen ist der Unterschied in der Ansprechbarkeit auf den Reiz nicht so wesentlich, daß das Moment der Konkurrenz noch in Erscheinung tritt.

### **Antigenstruktur und Konkurrenz.**

Im allgemeinen verdient aber doch die Antigenstruktur an und für sich volle Beachtung, und gerade in dieser Hinsicht hat das Studium der Lipoidantigene ein sehr demonstratives Material von Versuchsergebnissen gezeitigt. Man kann bereits, wie schon früher erwähnt wurde, zur Betrachtung der bei der Kombinationsimmunisierung erfolgenden Geschehnisse die Konkurrenz der Antigene heranziehen. Denn abgesehen davon, daß jede der beiden Komponenten, Lipoid und Eiweiß, an und für sich ein Gemisch von Partialantigenen darstellt, hat man es natürlich bei den beiden Teilbestandteilen des komplexen Antigens mit recht differenten Antigenen zu tun, zwischen denen ein Wettstreit möglich, ja sogar wahrscheinlich ist. Da nun einerseits das Eiweißantigen die Lipoidantigenfunktion erst vermittelt, andererseits das Eiweißantigen als häufig stärker wirksames die immunisierende Wirkung des Lipoidantigens hemmen kann und das Ergebnis die Resultate aus diesen beiden entgegengesetzt gerichteten Einflüssen sein muß, so ist es auch wohl zu erklären, daß je nach der Wertigkeit des Lipoidantigens, d. h. je nach seiner spezifischen Differenzierung, die Ergebnisse verschiedenartig sind. Im allgemeinen führen differenzierte Lipoidantigene (artspezifische, heterogenetische, gruppenspezifische oder organspezifische) auch im Kombinationsverfahren leichter zur Antikörperbildung als die unspezifisch differenzierten. Daß jedenfalls artfremdes Blutserum an und für sich geeignet ist, die immunisierende Wirkung anderer Antigene eher zu unterdrücken, zeigen die Versuche von Kraus, Imai, Mera und Kovacs, nach denen die Bildung antibakterieller Antikörper in Gemischen von Bakterien und Blutserum gehemmt wird.

Die besondere Analyse der Lipoidantigene hat nun die biologische Bedeutung der Konkurrenz der Antigene in vieler Hinsicht sehr deutlich in den Vordergrund gestellt. Schon die heterogenetischen Antisera lassen den immunisatorischen Wettstreit markant erkennen. Denn auch bei der Immunisierung von Kaninchen mit Gemischen von alkoholischem Extrakt aus heterogenetischen Organen und artfremdem Serum entstehen eben leichter oder über-

haupt nur heterogenetische Antikörper, obwohl auch die ubiquitär verbreiteten Lipide in den heterogenetischen Organextrakten in hinreichender Menge vorhanden sind. Daß diese Deutungsweise zu Recht besteht, zeigen besonders darauf gerichtete Versuche von Heilmann. Es wurden Gemische von heterogenetischem und nicht heterogenetischem Organextrakt (Meerschweinchennierenextrakt und Kaninchennierenextrakt) im Verein mit Schweineserum zur Vorbehandlung von Kaninchen benutzt, mit dem Ergebnis, daß in den meisten Fällen nur heterogenetische Antikörper entstehen. Auch die nichtdifferenzierten Lipide unterscheiden sich allerdings in ihrer Unterdrückbarkeit. Wurden nämlich entsprechende Versuche unter Verwendung von Meerschweinchennierenextrakt und Lecithin ausgeführt, so entstanden neben heterogenetischen, wenn auch in geringerem Ausmaße, Lecithinantikörper. Das Lecithinpräparat hatte also eine stärkere Antigenfunktion als die Lipide der Organextrakte im allgemeinen.

Daß übrigens eine derartige Konkurrenz nicht nur dann eintritt, wenn die verschiedenartigen Lipide gemischt in Kombination mit artfremdem Serum zur Injektion gelangen, sondern auch dann, wenn zwei verschiedene komplexe Kombinationsprodukte isoliert zur Vorbehandlung dienen, zeigen neuere Versuche von Klopstock, aus denen sich ergibt, daß bei gleichzeitiger, aber getrennter Injektion von Gemischen von Kaninchennierenextrakt und Schweineserum einerseits, von Meerschweinchennierenextrakt und Schweineserum andererseits, lediglich heterogenetische Antikörper gebildet werden.

Sehr instruktiv für das Hervortreten der biologischen Wirksamkeit der heterogenetischen Lipide sind Erfahrungen von Klopstock bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit Gemischen von alkoholischen Bakterienextrakten und den alkoholischen Extrakten heterogenetischer Organe. Während die isolierte Injektion der letzteren überhaupt keine Antikörperbildung, diejenige der ersteren nur die Erzeugung unspezifischer Bakterienlipoidantikörper hervorruft, wird durch die Gemische lediglich die Bildung von heterogenetischen Antikörpern ausgelöst. Die in den alkoholischen Bakterienextrakten enthaltenen alkohollöslichen Schlepperstoffe aktivieren also das alkohollösliche heterogenetische Hapten zum Vollantigen. Das heterogenetische Antigen aber unterdrückt seinerseits auf Grund der Konkurrenz der Antigene die immunisatorische Funktion der Bakterienlipide. Daß auch bei Partialquoten des heterogenetischen Antigens eine Konkurrenz der Receptoren in Betracht kommen kann, darauf deuten Versuche und Überlegungen von Meyer und Fujita über das Verhalten der Shigabacillen hin.

Andererseits können die heterogenetischen Antigene in ihrer immunisatorischen Funktion durch artspezifische Lipide unterdrückt werden. Ein sehr demonstratives Beispiel dieser Art ist von Witebsky in den Meerschweinchenblutkörperchen aufgefunden worden. Die Meerschweinchenblutkörperchenlipide erzeugen auch bei der Kombinationsimmunisierung ausschließlich für das Blut artspezifische Lipoidantikörper. Sie enthalten aber zugleich heterogenetische Lipoidantigene, die sich leicht in ihren Alkoholextrakten oder bis zu einem gewissen Grade durch ihr Antikörperbindungsvermögen nachweisen lassen. Immunisatorisch wird aber in diesem Falle das heterogenetische Antigen durch die art- bzw. organspezifische Antigenfunktion vollkommen unterdrückt.

Lediglich organspezifische Antigenstrukturen (ohne artspezifische Stigmatisierung) scheinen aber im allgemeinen die heterogenetische Antigenwirkung

nicht zu hemmen. So haben wiederum Versuche von Witebsky gezeigt, daß bei der Immunisierung mit Hirnsubstanz heterogenetischer Tierarten in der Regel neben organspezifischen Hirnantikörpern auch Forssmansche heterogenetische Lipoidantikörper gebildet werden. Unter Umständen scheint dabei sogar die heterogenetische Antigenquote stärker wirksam zu sein als die organspezifische; wenigstens deuten orientierende Versuche bei der Vorbehandlung von Kaninchen mit der Augenlinsensubstanz heterogenetischer Tierarten darauf hin.

Diese Beispiele mögen genügen, um die Bedeutung des Konkurrenzprinzips darzutun. Sie zeigen, daß in der Tat die biologische Selektion bei der Antikörperbildung ein Vorgang ist, der es erst ermöglicht, spezifische Antikörper zu erhalten und derart spezifische biochemische Strukturen durch Antikörperreaktionen aufzufinden. Man muß auch an die Möglichkeit denken, daß das Ausbleiben einer Lipoidantikörperbildung nach der Vorbehandlung mit nativen Gewebssubstraten gelegentlich auf den Wettstreit der Antigene zurückzuführen ist, indem die Eiweißkomponente im natürlichen Verband qualitativ oder quantitativ so dominiert, daß sie der Lipoidantikörperbildung keinen Raum läßt. Methodologisch ergibt sich daraus, daß das Auffinden geeigneter Schlepperstoffe bei der Kombinationsimmunisierung von Zufälligkeiten abhängen kann, nämlich davon, ob die Eiweißkomponente nicht zu stark wirksam ist, um die Antigenfunktion der Lipide in Erscheinung treten zu lassen.

Daß auch bei anderen komplexen Antigenen, so den chemospezifischen und den durch die Beteiligung von Kohlehydraten gekennzeichneten, die Konkurrenz der Antigene bei der Immunisierung eine Rolle spielen kann, darauf ist schon in den vorigen Abschnitten hingewiesen worden.

### Konkurrenz und Konstitution.

Im Anschluß an die Besprechung der Bedeutung der Antigenstruktur für die Konkurrenz der Antigene möchte ich nun noch einmal hervorheben, daß die Antigenstruktur trotzdem nicht den allein entscheidenden Faktor darzustellen braucht. Die biologische Qualifikation des einzelnen Individuums, das zur Gewinnung der Antikörper dient, hat zweifellos in vielen Fällen einen bestimmenden Einfluß auf die Geschehnisse bei der Antikörperbildung. Folgt man dabei der neuerdings hauptsächlich von Hirszfeld scharf vertretenen konstitutionsserologischen Betrachtung, so wird man diese Verhältnisse dahin formulieren, daß die Bildung des Partialantikörpers von der Präformation der einzelnen Reaktionsbahnen und von ihrer relativen Mobilisierungsfähigkeit abhängt. Nur so ist es zu erklären, daß, abgesehen von Unterschieden in der Tierart, auch individuelle Variationen, wie sie insbesondere bei der Besprechung der chemospezifischen Antigene erörtert worden sind, in Erscheinung treten können. In krassester Form derart, daß bei der Einspritzung des gleichen Gemisches von chemischer Substanz und artfremdem Serum das eine Individuum lediglich mit der Bildung artspezifischer, das andere lediglich mit der Bildung chemospezifischer Antikörper antwortet.

Nun wird allerdings von Hirszfeld auch der Umstand einer unspezifischen Mobilisierung vorhandener Reaktionsbahnen als Deutungsprinzip herangezogen. Man wird zweifellos zugeben müssen, daß jeder Immunisierungsakt zugleich einen unspezifischen Reiz auf den Organismus bedeutet, der physio-

logische Fähigkeiten, wie sie sich auch in dem normalen Vorhandensein von Antikörpern dokumentieren, mehr oder weniger stark zu steigern imstande ist. So könnte man es verstehen, daß gewissermaßen ein Pseudoimmunisierungseffekt vorliegt in dem Sinne, daß durch die unspezifische Reizwirkung lediglich eine Vermehrung physiologischer Antikörper ohne spezifischen Antigenreiz zustande kommt. Freilich gibt es zwei Umstände, auf Grund deren man im allgemeinen geneigt sein wird, von vornherein eine spezifische, immunisatorische Antikörperbildung von einer unspezifischen Steigerung des Antikörperspiegels abzugrenzen. Einerseits handelt es sich dabei um das quantitative Ausmaß der Antikörpervermehrung. Ich glaube ebenso wie Hirszfeld, daß man bei einer Steigerung, die nicht über das 5—10fache des ursprünglichen Antikörpergehaltes hinausgeht, mit der Deutung im Sinne einer echten immunisatorischen Antikörperbildung zunächst vorsichtig sein müssen. Aber eine wesentliche Vermehrung des Antikörpergehaltes imponiert doch von vornherein als Ausdruck des spezifischen Antigenreizes, da erfahrungsgemäß unspezifische Reizwirkungen im allgemeinen nicht zu derart quantitativ starken Folgen führen.

Andererseits muß, wie ich glaube, noch immer entscheidend für den echten Immunisierungseffekt die spezifische Beziehung des gebildeten Antikörpers zum Antigen der Vorbehandlung sein, also der Bindungsversuch. Ergibt sich also durch die Absorption eine elektive Affinität des gebildeten Antikörpers zum Antigen, so möchte ich kaum daran zweifeln, daß auch die Genese des Antikörpers auf das derart nachweisbare spezifische Antigenmerkmal zurückzuführen ist. Man muß aber derartige spezifische Beziehungen mit Sicherheit auch annehmen, wenn ein durch ein andersartiges Substrat Y gewonnenes Antiserum imstande ist, auf eine Substanz X zu wirken, ohne daß die Immunisierung mit X zur Bildung von Antikörpern gegen Y führt. Die Schlußfolgerung, die wir aus einem derartigen Verhalten ziehen, ist die, daß die Substanz X in Wirklichkeit aus den Partialantigenen X und Y besteht. Der Grund dafür, daß sie trotzdem nur einen Antikörper gegenüber X erzeugt, ist dann darin zu erblicken, daß X als dominantes Partialantigen auf Grund der Konkurrenz der Antigene die Entstehung von Anti-Y unterdrückt.

Der Auffassung einer derartigen Partialreceptorengemeinschaft glaubt nun Hirszfeld nicht unbedingt folgen zu sollen. Hirszfeld bevorzugt eine andersartige Betrachtung, die die unspezifische Mobilisierung von präformierten Reaktionsbahnen durch heterologe Reize in den Vordergrund stellt. In dem angeführten Beispiel würde demnach Anti-X in jedem Falle entstehen, gleichgültig ob X oder Y zur Vorbehandlung dienten, weil der Antikörper Anti-X präformiert ist und durch eine Anzahl von Reizen gesteigert werden kann, ohne daß das korrespondierende Antigen in dem Injektionsmaterial vorliegen müßte. Beide Vorstellungen betonen das konstitutionelle Moment insofern, als sie eine Prädisposition zur Bildung von Anti-X-Antikörpern annehmen. Nach der von mir bevorzugten Auffassung ist es die Resultante aus der Konkurrenz der Antigene und einer derartigen Präformation, die zur Bildung von Anti-X führt, während nach Hirszfeld eben die Annahme des Konkurrenzprinzips nicht notwendig ist und nur die unspezifische Reizwirkung über die Neubildung des leicht steigerungsfähigen Anti-X entscheidet. Mit Recht präzisiert Hirszfeld den Unterschied der Betrachtung dahin, daß nach seiner Auffassung die serologische Antwort von Tieren, die schon normalerweise

Anti-X enthalten, evtl. unrichtig ist, da es sich bei der Anti-X-Bildung ja nur um eine Antikörpersteigerung durch einen unspezifischen Reiz handelt, während nach meiner Vorstellung die Tiere, die normalerweise nicht über Anti-X verfügen, gewissermaßen falsch reagieren, weil sie auch nach Zufuhr des Antigens X keine Antikörper zu bilden vermögen.

### **Forssmansches Antigen und Menschenblutmerkmal A.**

Die wesentliche Grundlage für die Entstehung dieser Streitfrage schufen die Beobachtungen von Schiff und Adelsberger, Dölter und Witebsky, die dartaten, daß heterogenetische Antisera (z. B. durch Vorbehandlung mit Hammelblut oder Meerschweinchenniere gewonnen) auf Menschenblut der Gruppe A eine spezifische Wirkung ausüben können, und daß umgekehrt gruppenspezifische Menschenblut-A-Antisera auch mit Zellen und Geweben reagieren, die das Forssmansche heterogenetische Antigen enthalten. An eine vollständige Identität des menschlichen A-Merkmals und des Forssmanschen heterogenetischen Antigens ist dabei natürlich nicht zu denken. Das ergibt sich schon daraus, daß Kaninchen nach der Vorbehandlung mit Forssmanschem heterogenetischen Antigen (z. B. Hammelblut oder Meerschweinchenorganen) keineswegs regelmäßig die für Menschenblut gruppenspezifischen Antikörper bilden, daß vielmehr nur eine verhältnismäßig geringe Zahl derart gewonnener Hammelblutantisera gruppenspezifisch auf Menschenblut der Gruppe A einwirken. Umgekehrt reagieren allerdings die durch Vorbehandlung mit Menschenblut der Gruppe A gewonnenen gruppenspezifischen Kaninchenimmunsera, sofern sie überhaupt über eine gruppenspezifische Anti-A-Quote verfügen, in der Regel auch mit dem Forssmanschen heterogenetischen Antigen.

Der Unterschied zwischen dem A-Merkmal und dem Forssmanschen heterogenetischen Antigen ergibt sich auch daraus, daß, wie Witebsky und Okabe zeigen konnten, bei der Vorbehandlung von Meerschweinchen mit menschlichen Blutkörperchen A Lipoidantikörper entstehen, die ausschließlich mit den alkoholischen Extrakten aus Menschenblutkörperchen A, aber nicht mit dem Forssmanschen heterogenetischen Antigen Komplementbindung ergeben. Es ist das verständlich, weil das Meerschweinchen ja Träger des Forssmanschen heterogenetischen Antigens ist und die Entstehung heterogenetischer Antikörper beim Meerschweinchen einer Auto-Antikörperbildung gleichkommen würde.

Nun besteht kein Unterschied in der Auffassung darin, daß die Bildung von gruppenspezifischen Anti-A-Antikörpern bei Kaninchen von konstitutionellen Momenten abhängig ist. Gruppenspezifische A-Antikörper entstehen in der Tat im allgemeinen nur dann, wenn bereits das Serum der Tiere vor der Vorbehandlung eine gruppenspezifische Wirkung auf A, wenn auch in geringem Maße, erkennen läßt. Aber in der Erklärung des Wesens der Anti-A-Bildung gehen eben die Meinungen auseinander. Hirszfeld und Halber, die nur in sehr seltenen Fällen in ihren Hammelblutantisera eine gruppenspezifische Anti-A-Quote gefunden haben, neigen zu der Annahme einer unspezifischen Mobilisierung der präformierten Reaktionsbahn oder denken dabei an eine „halbspezifische Reizung“. Ich selbst vertrete, ebenso wie Witebsky auf Grund seiner Untersuchungen, die Auffassung, daß eine partielle Receptoren-



gemeinschaft zwischen dem heterogenetischen Antigen und dem Gruppenmerkmal A beim Menschen vorliegt, und zwar in dem Sinne, daß im Forssmanschen Antigen ein geringer Anteil mit einer Teilkomponente des A-Merkmals identisch ist.

Dieser geringe Anteil im Forssmanschen Antigen ist hinreichend, um mit gruppenspezifischen A-Antiseris eine spezifische Antikörperreaktion zu ergeben. Immunisatorisch wird er aber meist durch den Hauptteil des Forssmanschen Antigens unterdrückt auf Grund der Konkurrenz der Antigene. Ob das gemeinsame Partialantigen nicht trotzdem bei manchen Kaninchen, die eine hinreichend starke präformierte Reaktionsbahn besitzen, zur Wirksamkeit gelangt, mag dahingestellt bleiben. Außerdem sprechen schon ältere Beobachtungen von Hirszfeld und seinen Mitarbeitern dafür, daß das Forssmansche Antigen gekoppelt sein kann mit einem A-Receptor, der dem menschlichen gruppenspezifischen A-Merkmal entspricht. In der Tat scheinen auch gewisse Erfahrungen von Witebsky darauf hinzudeuten, daß man zwischen Hammelblut ohne A und Hammelblut mit A unterscheiden kann. Aber auch das Hammelblut ohne A würde eben eine geringe Teilkomponente mit den menschlichen Blutkörperchen der Gruppe A gemeinsam haben.

Bezeichnet man diesen gemeinsamen Bestandteil mit  $A_1$ , die Hauptkomponente des menschlichen Gruppenmerkmals A mit A, den Hauptteil des Forssmanschen Antigens mit FA, so würde das Forssmansche Antigen im allgemeinen die Konstitution  $FA + A_1$  haben, zuweilen aber, z. B. bei Hammelblut mit A die Konstitution  $FA + A_1 + A$ . In den menschlichen Blutkörperchen der Gruppe A wären die Partialantigene  $A + A_1$  anzunehmen, wobei eine Konkurrenz der Antigene kaum in Betracht kommt. Gruppenspezifische Menschenblut-A-Antisera würden also fast immer Antikörper gegen A und  $A_1$  besitzen und dadurch auf Forssmansches Antigen, wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, übergreifen. Heterogenetische Forssmansche Antisera hingegen würden, wenn das heterogenetische Antigen nur die Formel  $FA + A_1$  besitzt, in der Regel nur Antikörper gegen FA aufweisen (Konkurrenz der Antigene), wofern das Forssmansche heterogenetische Antigen sich aber aus den drei Teilkomponenten  $FA + A_1 + A$  zusammensetzt, zugleich gruppenspezifisch auf Menschenblut A wirken, vorausgesetzt, daß die individuelle Konstitution des Kaninchenorganismus eine Bildung von Anti-A-Antikörpern gewährleistet.

Die Bindungsversuche, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, sprechen in der Tat in diesem Sinne. Hirszfeld hat allerdings gerade von Witebsky ausgeführte Bindungsversuche nicht für beweiskräftig erachtet. Es handelt sich um ein gruppenspezifisches Menschenblut-Anti-A-Antiserum, das gleichzeitig auf Forssmansches heterogenetisches Antigen wirkte. Die Abnahme der Reaktionsfähigkeit mit menschlichen A-Lipoiden nach der Absorption dieses Antiserums mit Hammelblut erscheint Hirszfeld zu geringfügig. Er hat aber dabei nicht berücksichtigt, daß gerade nach der Absorption mit Hammelblut eine starke Eigenhemmung durch das absorbierte Serum in Erscheinung trat. Wenn trotz dieser Eigenhemmung unzweifelhaft eine Abnahme der Wirkung gegenüber menschlichen A-Lipoiden ersichtlich war, so muß natürlich die tatsächliche Abnahme weit größer sein, als es unter Berücksichtigung der Eigenhemmung den Anschein hat. Wesentlich für unsere

Betrachtungsweise ist aber der andere Teil des Witebskyschen Versuches, in dem gezeigt wurde, daß die heterogenetische Wirkung des A-Antiserums sowohl durch Menschenblut A, als auch durch Hammelblut vollständig entfernt werden konnte. Auch die Bindung der heterogenetischen Antikörperquote ist also durch das immunisierende Antigen erfolgt. Eine derartige Absorption wäre aber kaum zu verstehen, wenn es sich im Sinne Hirszfelds in einem derartigen Fall nur um eine unspezifische Steigerung heterogenetischer Antikörper gehandelt hätte.

Gerade in diesen elektiven Bindungsversuchen sehe ich einen hinreichend stützenden Beweis für die Auffassung, daß es sich um die immunisatorische Auslösung von Antikörpern und nicht um eine unspezifische Mobilisierung präformierter Bahnen handelt. Derartige Bindungsversuche scheinen mir daher das Entscheidende zu sein. Sie fehlen als wesentliche Stütze in Versuchen von Hirszfeld und Halber, die an sich von größtem Interesse sind. Es ist nämlich Hirszfeld und Halber in manchen Fällen auch gelungen, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Rinderblutkörperchen heterogenetische Antikörper zu erhalten, die sowohl mit Meerschweinchennierenextrakt reagieren, als auch auf Hammelblut stark hämolytisch wirken. Eine Anti-A-Quote scheint in diesen Antiseris nicht vorhanden gewesen zu sein. Bindungsversuche würden hier entscheiden müssen, ob das Rinderblut auch die heterogenetischen Antikörper zu absorbieren vermag. Würden die Versuche positiv ausfallen, so würde man trotz den Bedenken, die Hirszfeld und Halber hiergegen haben, das Vorhandensein eines Partialrezeptors des Forssmanschen Antigens im Rinderblut doch annehmen müssen.

Daß eine derartige Annahme heute nicht mehr so fernliegend ist, zeigen Befunde von Witebsky und Okabe, nach denen jedenfalls auch das Rinderblut in gruppenspezifischer Verteilung Lipoidantigenkomponenten enthält, die mit gruppenspezifischen Menschenblut-A-Antisera reagieren. Es ist dabei freilich noch nicht hinreichend erwiesen, aber durchaus nicht unwahrscheinlich, daß auch eine Forssmansche heterogenetische Teilquote sich in manchen Rinderblutproben nachweisen läßt.

### Konstitutionelle Faktoren.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß überhaupt nach den neueren Beobachtungen mit dem Menschenblut-A gemeinsame Merkmale im Tierreich in gruppenspezifischer Verteilung weit verbreitet sind, und es ist denkbar, daß auch eine Partialfunktion des Forssmanschen heterogenetischen Antigens sich bei manchen Individuen der verschiedensten Tierarten vorfindet. Bemerkenswert ist, daß nach zur Zeit im Gange befindlichen Versuchen von Witebsky auch das Kaninchen keineswegs frei von A-Bestandteilen ist. Bei der vorläufigen Prüfung der Organe einer Reihe von Kaninchen hat sich ergeben, daß eine A-Komponente sich in Kaninchenorganen augenscheinlich in einer Mehrzahl der Fälle nachweisen läßt. Es hat sogar den Anschein, als ob zwischen der Zahl von Individuen, die A in ihren Organen beherbergen, und von denjenigen, die nicht befähigt sind, gruppenspezifische A-Antikörper zu bilden, ein auffälliger Parallelismus besteht. Sollte er sich bestätigen, so würde ein derartiges Verhalten darauf hindeuten, daß vielleicht das Vorhandensein des A-Merkmals im

Kaninchenorganismus und seine Unfähigkeit zur Bildung gruppenspezifischer A-Antikörper kausal verknüpft sind.

Jedenfalls möchte ich glauben, daß bei aller Berücksichtigung des konstitutionellen Momentes, zu dem ich auch die von Hirszfeld betonte serologische Ausreifung und damit den Faktor des Alters zähle, man mit der Annahme einer lediglich unspezifischen Mobilisierung sehr vorsichtig sein muß. Die Demonstration spezifisch bindender Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper scheint mir im Sinne eines spezifischen Antigenreizes zu sprechen, und ich folge daher auch der Deutung von K. Meyer und Fujita in bezug auf die auffallende Tatsache, daß Shigabacillen heterogenetische Antikörper zu bilden vermögen. Während Hirszfeld ebenso wie Schmidt auch in diesem Falle dazu neigt, eine unspezifische Reizwirkung auf die besonders sark präformierte Reaktionsbahn im Kaninchenorganismus anzunehmen, haben Meyer und Fujita das Prinzip der Konkurrenz der Antigene herangezogen.

Es erklärt sich dann, daß wohl Shigabacillen dadurch, daß sie über eine Teilkomponente des heterogenetischen Antigens verfügen, heterogenetische Antikörper erzeugen, daß man aber bei der Vorbehandlung mit heterogenetischen tierischen Zellen (z. B. Hammelblut) keine Antikörper erhält, die auf Shigabacillen wirken. Der Hauptteil des heterogenetischen Antigens dominiert eben im Wettstreit der Antigene derart, daß die Partialantigenkomponente, die mit den Shigabacillen gemeinsam ist, nicht zum immunisatorischen Ausdruck gelangt. Im Sinne einer derartigen Betrachtung spricht auch die Tatsache, daß die durch Shigabacillen gebildeten Hammelbluthämolysine von Shigabacillen ebenso wie von Hammelblut gebunden werden, während die durch Hammelblutvorbehandlung gebildeten Hammelbluthämolysine nur von Hammelblut, aber nicht von Shigabacillen absorbiert werden. Gegen die Annahme einer unspezifischen Reizwirkung sprechen übrigens auch noch nicht veröffentlichte Versuche von Yasui in meinem Laboratorium, die sich auf zwei verschiedene Stämme von Shigabacillen erstrecken. Der eine bildete Hammelblutamboceptoren, der andere ließ jede Erzeugung von heterogenetischen Antikörpern vermissen. Bei einer unspezifischen Reizwirkung wäre aber nicht einzusehen, warum der eine Stamm wirksam, der andere unwirksam sein sollte.

Ich erwähne schließlich noch Versuche von Witebsky und Okabe, die Kaninchen mit menschlichen Blutkörperchen der verschiedenen Gruppen vorbehandelt haben. Es dienten dazu nur Kaninchen, die bereits physiologischerweise gruppenspezifische Antikörper gegenüber dem Menschenblutmerkmal A enthielten. Trotzdem trat ausschließlich bei dem mit Menschenblut A vorbehandelten Kaninchen ein in markanter Weise gesteigerter gruppenspezifischer Serumtiter gegenüber der Blutgruppe A auf.

Nach alledem möchte ich in Übereinstimmung mit Hirszfeld die Bedeutung des konstitutionellen Moments für die Antikörperbildung durchaus betonen, auch nicht bezweifeln, daß die Konstitution, die präformierte Reaktionsbahn, eine Antikörpersteigerung durch unspezifische Reizwirkung leichter gewährleisten kann. Ich möchte aber darüber hinaus in den Vordergrund stellen die Bedeutung des konstitutionellen Moments für den spezifischen Antigenreiz und bei der sich derart entwickelnden Konkurrenz der Antigene neben der Antigenstruktur der Konstitution des einzelnen Individuums eine wichtige Rolle zuerteilen. Im Wettstreit der Antigene, die primär als eine Funktion der

Antigenstruktur erscheint, entscheidet sekundär die relative Mobilisierungsfähigkeit der einzelnen Präformationsbahnen, und diese kann von Individuum zu Individuum variieren. Das Endergebnis einer durch die Konkurrenz der Antigene bedingten Selektion ist also zugleich von der Individualität des einzelnen Organismus abhängig.

### VIII. Ausblick.

Wenn ich in den vorstehenden Ausführungen versucht habe, eine kurze Übersicht über die Resultate neuerer serologischer Forschung zu geben, so bin ich mir wohl bewußt, daß ich nur Ausschnitte zeigen konnte, ohne daß es in meiner Absicht lag, eine Vollständigkeit der Darstellung anzustreben. Vielleicht ist es aber möglich, aus dem keineswegs lückenlosen Überblick über die Ergebnisse einen Einblick in gegenwärtige Probleme der Immunbiologie zu gewinnen. Zweifellos ist vieles, was ich erörtern mußte, auch heute noch problematischer Natur. Aber die letzten Jahre haben doch neuartige Gesichtspunkte, die früher unbekannt waren, in die Fragestellung eingeführt.

Durch die Erkenntnis der komplexen Konstitution zahlreicher Antigene hat sich die Kenntnis von der Verbreitung der Antigenfunktionen außerordentlich erweitert, unter Berücksichtigung der chemospezifischen Antigene sogar derart, daß es für die theoretische Betrachtung kaum noch Grenzen der Möglichkeiten gibt. Es wird die Aufgabe weiterer Forschung sein müssen, gerade bei chemisch definierten Stoffen den Bereich der Erkenntnis nach Möglichkeit zu erweitern. Die Schwierigkeiten, die in jedem einzelnen Falle der Analyse entgegenstehen, sind freilich unverkennbar. Denn für die Erzielung geeigneter Kombinationsprodukte aus Halbhaptens oder Haptens lassen sich keine bestimmten Regeln aufstellen. Die Empirie muß vorläufig noch die Führerin sein, und sie wird, abgesehen vom Zufall des Auffindens geeigneter Schleppersubstanzen, weiteren Schwierigkeiten in den Faktoren der Konkurrenz der Antigene und der konstitutionellen Beschaffenheit des einzelnen Organismus begegnen.

Aber der bereits gewonnene Standpunkt ergibt für die zukünftige Gestaltung der Versuchsanordnung eine Reihe von neuen Möglichkeiten und Gesichtspunkten. Er erlaubt zugleich die immunbiologische Betrachtung der Deutung pathologisch-physiologischen Geschehens zweifellos in größerem Ausmaße zugrunde zu legen, als das bisher möglich war. Gerade auf Grund der Analyse der chemospezifischen Antigenfunktionen tritt das Problem der menschlichen idiosynkrasischen Erkrankungen in den Vordergrund. Die Möglichkeiten der Deutung vom Standpunkt der Analogisierung zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie sind schon früher, insbesondere von Doerr und Landsteiner, scharf formuliert worden. Durch die Dreiteilung der verschiedenen Antigenstadien, deren vollkommenstes das immunisierungsfähige Vollantigen ist, sind zugleich nähere Einblicke in die Ursachen der Variabilität der Erscheinungen möglich.

Es hängt häufig von der Einführung des geeigneten Komplexes oder der gleichzeitigen Gegenwart eines Schleppers ab, ob die Idiosynkrasie entsteht bzw. die idiosynkrasische Erkrankung manifest wird. Wie wir gesehen haben, kann der Ort der Applikation unter Umständen von maßgebender Bedeutung sein. Berücksichtigt man dazu noch das Prinzip der Konkurrenz der Antigene,

die konstitutionelle Bedingtheit der einzelnen biologischen Antigenfunktionen, so ergeben sich aus rein immunbiologischer Betrachtung zahlreiche Anregungen für die weitere Forschung und die Deutung der Erscheinungen. Daß sie auch für den Ausbau der Immunisierungsformen und für das Verständnis der immunbiologischen Geschehnisse bei Infektionskrankheiten, bei der Pathogenese von Krankheiten überhaupt, bedeutungsvoll sein können, ist zweifellos. In dieser Hinsicht darf ich vielleicht nochmals an die Disponibilität oder Maskierung von Antigenfunktionen, besonders bei den Lipoiden erinnern. Nimmt man an, daß die Maskierung zahlreicher Lipoidantigene eine zweckmäßige Einrichtung ist, so erscheint es immerhin denkbar, daß durch eine Demaskierung im Gefolge pathogenetischer Vorgänge Reaktionserscheinungen ausgelöst werden können, die für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge unter Umständen nicht gleichgültig sind.

Die nähere Analyse der Beziehungen zwischen Antigenstruktur und Antigenfunktion beleuchtet derart in vielfältiger Richtung Regeln und Möglichkeiten immunbiologischer Reaktivität. Die Gesamtheit der bisher bekannten Erscheinungen ist dabei geeignet, die chemische Konstitution der Antigene bzw. ihrer spezifisch reaktionsfähigen Gruppen in den Mittelpunkt der Betrachtung zu stellen. Sie zeigt aber zugleich, daß die chemische Konstitution allein noch nicht zur sinnfälligen Manifestation der Antigenfunktion ausreichen muß. Sekundäre Einflüsse, deren Wesen man mehr in der Richtung kolloidchemischer Vorgänge zu suchen hat, sind hier von maßgeblichem Einfluß. Die volle Übersicht wird aber erst gewährleistet, wenn man neben der Bedeutung der Antigenstruktur die biologische Reaktionsfähigkeit des Organismus in den Bereich der Betrachtung zieht. Zunächst können dann die Ergebnisse in außerordentlicher Abhängigkeit vom Spiel des Zufalls erscheinen. Unter Berücksichtigung der Konkurrenz der Antigene, des konstitutionellen und individuellen Moments imponieren aber als Leiter des Zufalls eherne biologische Gesetze, denen nur die Regel der biologischen Variabilität den Zufall als Ausdrucksform verleiht.

#### Literatur.

Entsprechend dem Charakter des vorstehenden Beitrages liegt es nicht in meiner Absicht, ein auch nur einigermaßen vollständiges Literaturverzeichnis zu geben. Wenn ich im folgenden trotzdem eine Reihe von meist nur neueren Arbeiten anführe, so geschieht es, um dem Leser die Orientierung über die Literatur im einzelnen einfacher zu gestalten. Ich habe dabei zwischen fremden und eigenen Arbeiten getrennt, weil ich mir wohl bewußt bin, daß die Darstellungsform dieses Beitrages eine subjektive ist und die Untersuchungen von mir und meinen Mitarbeitern in den Vordergrund gestellt sind. Deswegen glaubte ich auch, im zweiten Teil ein vollständiges Verzeichnis der Arbeiten von mir und meinen Mitarbeitern über den behandelten Gegenstand in chronologischer Reihenfolge anfügen zu dürfen.

#### Fremde Arbeiten.

(In alphabetischer Reihenfolge.)

- Abadjieff, B.: Über antigene Eigenschaften von Gehirnlipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. Bd. 54, S. 507. 1928.
- Amzel, R., W. Halber und L. Hirszfeld: Vergleichende Untersuchungen über gruppenspezifische Strukturen verschiedener Tierarten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 369. 1925.
- Avery, O. T. and M. Heidelberger: Immunological relationships of cell constituents of pneumococcus. Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 81. 1923. and Vol 42, p. 367. 1925.

- Bialosuknia, W. et B. Kaczkowski: Recherches sur les groupes sérologiques chez les moutons. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90, p. 1196. 1923.
- — On the differentiation of various breeds of sheep by means of serological methods. Journ. of immunol. Vol. 9, p. 6. 1924.
- Boquet, A. et L. Nègre: Sur la propriété antigène in vivo des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 86, p. 581, 653 et 717. 1922; vgl. auch Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 38, p. 787. 1924.
- Brahm, B. und F. Schiff: Über die komplexe Natur der Blutgruppensubstanz des Menschen. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 32.
- Brandt, R., H. Guth und R. Müller: Zur Erzeugung der positiven Wa.-R. durch kombinierte Injektion von Lipoiden und Schweineserum. Klin. Wochenschr. 1926. S. 68.
- — — Zur Frage der Organspezifität von Lipoidantikörpern. Klin. Wochenschr. 1926. S. 655.
- — — Zur Frage der Lipoidantikörperbildung als Ursache der positiven Wa.-R. Klin. Wochenschr. 1926. S. 2311.
- Dienes, L. and L. Balas: A study of the antigenic properties of bacteria giving complement fixation with tuberculous sera. Americ. review of tubercul. Vol. 9, Nr. 2. April 1924.
- — Conditions influencing the production of antibodies against the alcohol extract of tubercle bacilli. Americ. review of tubercul. Vol. 9, Nr. 2. April 1924.
- and L. D. Scheff: The non-specific activation in the complement fixation test of the alcohol soluble antigens of the tubercle bacillus. Journ. of immunol. Vol. 12, p. 123. 1926.
- and E. W. Schoenheit: A study of the antigenic properties of the lipoids of the tubercle bacillus. Americ. review of tubercul. Vol. 8, Nr. 1. September 1923.
- — The specific fraction of alcohol soluble specific substance of the tubercle bacillus. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 22, p. 106. 1925.
- — On the specific substances in the alcohol extract of the bacillus of tuberculosis. Journ. of immunol. Vol. 10, Nr. 3. Mai 1925.
- — A note on the resistance of specific properties of the tubercle bacillus to sodium hydroxide and hydrochloric acid. With remarks on the relation between the antigenic effect in complement fixation and the tuberculin effect. Americ. review of tubercul. Vol. 12, Nr. 1. September 1925.
- — and L. D. Scheff: The chemical composition and antigenic properties of the tubercle bacillus. Americ. review of tubercul. Vol. 11, Nr. 2. April 1925.
- Doerr, R.: Die Idiosynkrasien. Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Nr. 41.
- — Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume 1914—1921. Diese Ergebnisse. Bd. 5, S. 71. 1922.
- Die Idiosynkrasien. Handbuch d. inn. Med. (v. Bergmann-Staehelin). Bd. 4, S. 448. 1926.
- und C. Hallauer: Über die Antigennatur des Forssmanschen Lipoids und anderer lipoider Haptene. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 45, S. 170. 1925.
- — Über die Antigenfunktionen des Forssmanschen Lipoids und anderer lipoider Haptene. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 291. 1926.
- und R. Pick: Die primäre Toxizität der Antisera. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 19, S. 251. 1913.
- — Über den Mechanismus der primären Toxizität der Antisera und die Eigenschaften ihrer Antigene. Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 129. 1913.
- Eisler, M. und E. Ehrlich: Über die antigene Wirkung von Bakterienlipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53, S. 151. 1927.
- Förtig, H.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Erzeugung der syphilitischen Blutveränderung am Menschen und am Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 52, S. 328. 1927.
- Fränkel, E. und L. Tamari: Versuche zur Erzeugung antigenen Eigenschaften bei Lipoiden durch physikalische Beeinflussung. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 24.

- Fränkel, E. und L. Tamari: Weitere Versuche über Veränderungen antigener Eigenschaften durch physikalische Beeinflussung. II. Mitteilung. Beeinflussung der Schlepperantigene (Haptene). *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 52.
- Frei, W. und S. Grünmandel: Gelingt es beim Menschen mit Gemischen aus alkoholischem Placentaextrakt und Serum eine positive Wassermannsche Reaktion zu erzeugen? *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51*, S. 517. 1927.
- — Studien über Forssmansches Antigen. I. Mitteilung. Ziegenmilch und Ziegenmilchanämie. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 34.
- — Studien über Forssmansches Antigen und Forssmanschen Antikörper. II. Mitteilung. Das Verhalten zum Forssmanschen Antigen. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 51.
- Freund, J.: Alcohol soluble specific substances of *B. diphtheriae* and of streptothrix. *Journ. of immunol. Vol. 13*, p. 161. 1927.
- Friedberger, E. und F. Schiff: Über heterogenetische Antikörper. *Berlin. klin. Wochenschrift* 1913. Nr. 34.
- — Weitere Mitteilung über heterogenetische Antikörper. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1913. Nr. 50.
- und K. Suto: Über heterogenetische Antigene und Antikörper. VI. Mitteilung. Beiträge zur Natur des heterogenetischen Antigens im Pferdeharn. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 28*, S. 217. 1919.
- Fujita, K.: Über ein heterogenetisches Antigen in Shiga-Dysenteriebacillen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 41*, S. 539. 1924.
- Georgi, F. und Ö Fischer: Gehirnantikörper bei Syphilis. (Nachweis einer Hirnbeteiligung durch Serumreaktion bei Syphilis aller Stadien?) I. Mitteilung. *Klin. Wochenschrift* 1927. Nr. 20.
- — Gehirnantikörper bei Syphilis. (II. Mitteilung.) Flockungsversuche mit Gehirnextrakten. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 43.
- — Gehirnantikörper bei Syphilis. (III. Mitteilung.) Absorptionsversuche. *Klin. Wochenschrift* 1927. Nr. 48.
- — Gehirnantikörper bei Syphilis. (IV. Mitteilung.) Tierversuche. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 49.
- — Gehirnantikörper bei Syphilis. (V. Mitteilung.) Bedeutung für die Klinik. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 51.
- Halber, W.: Untersuchungen über das Forssmansche Antigen. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. Bd. 39*, S. 924. 1924.
- und L. Hirszfeld: Sur l'antigène de Forssman. *Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Tome 89*, p. 1370. 1924.
- — Über Antikörper gegen zirkulationseigene Lipotide und ihre Beziehung zur Wassermannschen Reaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48*, S. 34. 1926.
- H. Hirszfeld und M. Mayzner: Beiträge zur Konstitutionserologie. II. Mitteilung. Untersuchungen über die Antikörperentstehung bei Kindern im Zusammenhang mit dem Alter. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 53*, S. 391. 1927.
- Hecht, H.: Vergleichende Untersuchungen mit dem Spirochätenextrakt (Klopstock). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 54*, S. 365. 1928.
- und J. Schubert: Über das Zustandekommen der syphilitischen Blutveränderungen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. Nr. 52.
- Heidelberger, M.: Immunologisch spezifische Polysaccharide. *Chem. reviews. Vol. 3*, p. 403. 1927.
- and O. T. Avery: The soluble specific substance of pneumococcus. *Journ. of exp. med. Vol. 38*, p. 73. 1923 and *Vol. 40*, p. 301. 1924.
- W. F. Goebel and O. T. Avery: The soluble specific substance of a strain of Friedländers Bacillus. *Journ. of exp. med. Vol. 42*, p. 701 a. 709. 1925.
- — — The soluble specific substance of pneumococcus. *Journ. of exp. med. Vol. 42*, p. 727. 1925.
- Henning, L.: Gelingt es bei Meerschweinchen mit Gemischen aus alkoholischen Extrakten arteigener Organe und Schweineserum positive Serumreaktionen, sowie anaphylaktische Lipoidantikörper zu erzeugen? *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 55*, S. 19. 1928.

- Heronimus, E. und W. Awrech: Die Wassermannreaktion bei Immunisierung mit art-eigenen Lipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 53, S. 541. 1927.
- Hirszfeld, L.: Die Konstitutionslehre im Lichte serologischer Forschung. *Klin. Wochenschrift* 1924. Nr. 26.
- Die Konstitutionsserologie und ihre Anwendung in der Biologie und Medizin. *Naturwissenschaften* 1926. Nr. 2.
- Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 8, S. 367. 1926.
- Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 40.
- Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. Berlin: Julius Springer 1928.
- und W. Halber: Studien über die Konstitutionsserologie. a) Über die chemische Charakterisierung isoagglutinaler Substanzen. b) Über die Isogenetopie. c) Über die individuell verschiedenen Reaktionsformen der Menschen und Tiere. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 48, S. 37. 1926.
- — Studien über die Konstitutionsserologie. III. Mitteilung. Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Tiere. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 53, S. 419. 1927.
- und H. Hirszfeld: Weitere Untersuchungen über die Vererbung der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 54, S. 81. 1927.
- Hitchcock, C. H.: Precipitation and complement fixation reactions with residue antigens in the non-hemolytic streptococcus group. *Journ. of exp. med.* Vol. 40, p. 575. 1924.
- Serological relationships among and between the streptococci and pneumococci. *Journ. of exp. med.* Vol. 41, p. 13. 1925.
- Imai, K.: Studien über Beeinflussung der Antikörperbildung in Gemischen von Antigenen (Konkurrenz des Antigens). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 43, S. 312. 1925.
- Keller, W. und W. Dölter: Experimenteller Beitrag zur Vorbehandlung gesunder Meer-schweinchen mit Serumweiß + Tuberkulin. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 52, S. 1. 1927.
- Klopstock, F.: Über das Auftreten der Wa.-R. nach Milchinjektionen bei Kaninchen und die Aufhebung der Reaktion durch Salvarsan. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. S. 1701.
- Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung und ihr Nachweis mittels alkoholischen Spirochätenextrakts. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 6.
- Zusatz zu Kirschenblatt und Narinjan. Zur Frage des Auftretens der Wa.-R. nach Milchinjektionen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 31, S. 1298.
- Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung und die Eigenschaften eines Spirochätenimmenserums. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. Nr. 35.
- Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der syphilitischen Blutveränderung. *Votr. B. mikrobiol. Ges.* 18. Oktober 1926. *Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref.* Bd. 84, S. 335. 1927. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 15.
- Spirochätenextrakt und Spirochätenimmenserum. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 30.
- Króó, H. und F. O. Schulze: Untersuchungen über die Immunitätsvorgänge bei Syphilis. I. Spirochätenspezifische Antikörper beim Menschen. *Klin. Wochenschr.* 1928. Nr. 6.
- Lancefield, R. C.: The immunological relationships of streptococcus viridans and certain of its chemical fractions. I. Serological reactions obtained with antibacterial sera. *Journ. of exp. med.* Vol. 42, p. 377. 1925.
- The immunological relationships of streptococcus viridans and certain of its chemical fractions. II. Serological reactions obtained with antinucleoprotein sera. *Journ. of exp. med.* Vol. 42, p. 397. 1925.
- Landsteiner, K.: Über die Antigeneigenschaften von methyliertem Eiweiß. VII. Mitteil. über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 122. 1917.
- Spezifische Serumreaktionen mit einfach zusammengesetzten Substanzen von bekannter Konstitution (organische Säuren). XIV. Mitteilung über Antigene und serologische Spezifität. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 104, S. 280. 1920.



- Landsteiner, K.: Über heterogenetisches Antigen und Hapten. XV. Mitteilung über Antigene. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 119, S. 294. 1921.
- Experiments on anaphylaxis to azoproteins. *Journ. of exp. med.* Vol. 39, p. 631. 1924.
- Über komplexe Antigene. *Klin. Wochenschr.* Nr. 3. 1927.
- und C. Barron: Über die Einwirkung von Säure und Lauge auf Serumeiweißantigen. (Restitution der Antigeneigenschaften.) IX. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 142. 1917.
- und B. Jablons: Über die Bildung von Antikörpern gegen verändertes arteigenes Serumeiweiß. V. Mitteil. über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 20, S. 618. 1914.
- — Über die Antigeneigenschaften von acetyliertem Eiweiß. VI. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 21, S. 193. 1924.
- und H. Lampl: Über die Einwirkung von Formaldehyd auf Eiweißantigen. VIII. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 133. 1917.
- — Über Antigene mit verschiedenen Acylgruppen. X. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 258. 1917.
- — Über die Antigeneigenschaften von Azoproteinen. XI. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 293. 1917.
- — Über die Abhängigkeit der serologischen Spezifität von der chemischen Struktur. (Darstellung von Antigenen mit bekannter chemischer Konstitution der spezifischen Gruppen.) XII. Mitteilung über Antigene. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 86, S. 343. 1918.
- and P. A. Levene: Observations on the specific part of the heterogenic antigen. *Journ. of immunol.* Vol. 10, p. 731. 1925.
- — On the heterogenic haptene. *Proc. of soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 23, p. 343. 1926.
- und E. Prásek: Über die bindenden und immunisierenden Substanzen der Blutkörperchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 13, S. 403. 1912.
- — Über die Aufhebung der Artspezifität von Serumeiweiß. IV. Mitteilung über Antigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 20, S. 211. 1914.
- and J. van der Scheer: On the antigens of red blood corpuscles. The question of lipid antigens. *Journ. of exp. med.* Vol. 41, p. 427. 1925.
- — On the antigens of red blood corpuscles. II. Flocculation reactions with alcoholic extracts of erythrocytes. *Journ. of exp. med.* Vol. 42, p. 123. 1925.
- — Experiments with trypanosomes in relation to the Wassermannreaction. *Proc. soc. exp. biol. a. med.* Vol. 23, p. 641. 1926; Ref.: *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 21, S. 879. 1927.
- — and D. H. Witt: Group specific flocculation reactions with alcoholic extracts of human blood. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 22, p. 289. 1925.
- and S. Simms: Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of antigen and protein. *Journ. of exp. med.* Vol. 38, p. 127. 1923.
- Martin, H.: Experimentelle Untersuchungen am Menschen über das Zustandekommen der syphilitischen Serumveränderungen. *Dermatol. Zeitschr.* Bd. 46, S. 176. 1926.
- Mera, R.: Über hemmende und fördernde Faktoren auf die homogenetische und heterogenetische Antikörperbildung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 46, S. 439. 1926.
- N. Kovács und R. Kraus: Über antikörperhemmende Wirkungen normaler Sera bei Immunisierung mit homogenetischen Antigenen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 45, S. 1. 1926.
- Meyer, H.: Über aktive Immunisierung von Mäusen durch in Natrium taurocholicum gelöste Pneumokokken. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 107, S. 416. 1927.
- Meyer, K.: Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und über die chemische Natur des Bandwurmantigens. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 7, S. 732. 1910.
- Untersuchungen über antigene Eigenschaften von Lipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 9, S. 530. 1911.
- Untersuchungen über antigene Eigenschaften von Lipoiden. III. Mitteilung. Über Immunitätsversuche mit Bandwurmlipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 11, S. 211. 1911.

- Meyer, K.: Über die Spezifität der Komplementbindungsreaktionen mit alkoholischen Parasitenextrakten. IV. Mitteilung. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 14, S. 355. 1912.
- Über die komplementbindenden Bestandteile des Tuberkelbacillus. V. Mitteilung. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 14, S. 359. 1912.
- Über Immunisierungsversuche mit Tuberkelbacillen, Tuberkelbacillenlipoiden und lipoidfreien Tuberkelbacillen. VI. Mitteilung. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 15, S. 245. 1912.
- Über Lipoidpräcipitine. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. VII. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 19, S. 313. 1913.
- Über Antikörperbildung gegen Bandwurmlipide. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. VII. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, S. 367. 1913.
- Über Anaphylaxieversuche mit Lipoiden. Ein Beitrag zur Theorie der Anaphylaxie. Über antigene Eigenschaften von Lipoiden. IX. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. Bd. 21, S. 654. 1914.
- Zur Kenntnis des heterogenetischen Antigens in Shigabacillen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie, Orig. Bd. 45, S. 97. 1926.
- und M. E. Alexander: Versuche über anaphylaktische Wirkung krystalloider Substanzen. I. Mitteilung über Atoxylyberempfindlichkeit. Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 217. 1924.
- Moro, E.: Über Versuche, dem Säugling mittels eines kombinierten Vaccinationsverfahrens aktiven Tuberkuloseschutz zu verleihen. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 5.
- und W. Keller: Tuberkulöse Hautallergie nach intracutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenimpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 25; vgl. auch ebenda 1926. Nr. 11.
- Much, H.: Von Lipoiden und ihrer biologischen Bedeutung. Münch. med. Wochenschr. 1925. Nr. 49 und 50. Dasselbst ältere Literaturangaben über die Arbeiten Muchs.
- Mueller, J. H. and J. Tomcsik: The chemical nature of residue antigen prepared from yeast. Journ. of exp. med. Vol. 40, p. 343. 1924.
- Obermayer, F. and E. P. Pick: Über die Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 12.
- Perlzweig, W. A. and G. J. Steffen: Studies on pneumococcus immunity. III. The nature of pneumococcus antigen. Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 163. 1923.
- Przesmycki, F.: Specific „Residue antigens“ of different types of meningococci. Journ. of inf. diseases. Vol. 35, p. 537. 1924.
- Analyse des éléments antigènes des souches du *Proteus* HX<sub>19</sub> et OX<sub>19</sub>. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 744. 1926.
- Untersuchungen über die Biochemie der Antigene. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 408. 1927.
- Schiemann, O. and W. Casper: Sind die spezifisch präcipitalen Substanzen der drei Pneumokokkentypen Haptene? Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 108, S. 220. 1927.
- Schiff, F.: Weitere Beiträge zur Frage der heterogenetischen Antikörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 20, S. 336. 1914.
- und L. Adelsberger: Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. Mitt. I. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, S. 335. 1924.
- Schmidt, H.: Über die Fähigkeit der Shiga-Ruhrbacillen, beim Kaninchen heterogenetische Hammelbluthämolyse zu bilden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, S. 422. 1925.
- Sordelli, A., y. C. E. Pico: Sobre anticuerpos heterogenéticos. Revista del instituto bacteriologico del departamento nacional de higiene, Buenos-Aires. Vol. 2, p. 261. 1919.
- Taniguchi, T.: The parallel development of Wassermann reactive body along with heterophile antibody in the rabbit. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 24, p. 122. 1921.
- Studies on heterophile antigen and antibody. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 24, p. 241, 456. 1921.
- Weigmann, F. and W. Liese: Zur Frage des Antigencharakters bakterieller Lipide. Klin. Wochenschr. 1928. Nr. 7.

- Zinsser, H.: Studies on the tuberculin reaction and on specific hypersensitiveness in bacterial infection. *Journ. of exp. med.* Vol. 34, p. 495. 1921.
- and J. H. Mueller: On the nature of bacterial allergies. *Journ. of exp. med.* Vol. 41, p. 159. 1925.
- and J. T. Parker: Further studies on bacterial hypersusceptibility. *Journ. of exp. med.* Vol. 37, p. 275. 1923.
- Zurukzoglu, St.: Beitrag zur Frage der antigenen Wirkung der Bakterienlipoide (Typhuslipoide). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 49, S. 304. 1927.

## Arbeiten des Verfassers und seiner Mitarbeiter.

(In chronologischer Reihenfolge.)

- Sachs, H. und W. Georgi: Die Verwertbarkeit der Amboceptorbindung durch koktostabile Rezeptoren zur Erkennung der Fleischarten. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 21, S. 342. 1914.
- Georgi, W.: Studien über das serologische Verhalten der „Hammelbluterezeptoren“ in den Organen. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie in Frankfurt a. M.* 1919. H. 9.
- Sachs, H. und F. Guth: Eine spezifische Ausflockungsreaktion zum Nachweis der alkohol-löslichen Rezeptoren des Hammelblutes und ihrer Antikörper. *Med. Klinik* 1920. Nr. 6.
- Guth, F.: Studien über die spezifische Ausflockung beim Zusammenwirken der alkohol-löslichen „Hammelbluterezeptoren“ der Organe mit ihren Antikörpern. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 30, S. 517. 1920.
- Georgi, F.: Beiträge zur Kenntnis der heterogenetischen Antigen-Antikörperreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 37, S. 285. 1923.
- Sachs, H., A. Klopstock und N. Takenomata: Komplementbindung und Kolloidlabilität. *Klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 1.
- Takenomata, N.: Über die Erzeugung heterogenetischer Antisera durch Vorbehandlung mit alkoholischem Pferdenierenextrakt und Schweineserum und über einige Eigenschaften der derart erhaltenen Immunsera. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 41, S. 190. 1924.
- Über nichtspezifische Komplementbindungserscheinungen und ihre Abhängigkeit von der Kolloidlabilität des Blutserums. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 41, S. 508. 1924.
- Sachs, H., A. Klopstock und A. J. Weil: Die Entstehung der syphilitischen Blutveränderung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. Nr. 15.
- Klopstock, A.: Über die Verwendbarkeit des Cholesterins zu serologischen Reaktionen. *Klin. Wochenschr.* 1925. Nr. 21.
- Dölter, W.: Untersuchungen über die gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 43, S. 95. 1925.
- Sachs, H. und A. Klopstock: Die serologische Differenzierung von Lecithin und Cholesterin. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 159, S. 491. 1925.
- — und A. J. Weil: Die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber Lipoiden. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925. Nr. 25.
- Zur Theorie und Methodik des serologischen Luesnachweises. *Klin. Wochenschr.* 1925. Nr. 34.
- Heimann, F.: Über die Eignung verschiedener Serumarten als Kombinationsmittel bei der Antikörpererzeugung durch heterogenetische Organextrakte und Lecithin. *Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 44, S. 44. 1925.
- Über den Einfluß der Serumart auf die Antikörperbildung durch arteigene alkoholische Organextrakte. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 44, S. 523. 1925.
- Sachs, H.: Dimostrazione sperimentale della formazione di anticorpi lipoidei quale causa della alterazione sifilitica del sangue. *Biochimica e terapia sperimentale.* Jg. 12, H. 8, 1925.
- Probleme der Serodiagnostik. *Jahreskurse für ärztl. Fortbildung.* 16. Jahrg. H. 10, S. 1. 1925.
- Wie entsteht die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis? *Umschau.* Jg. 30, H. 5. 1926.

- Sachs, H.: La produccion de la alteracion hematica en la sifilis. La medicina Germano-Hispano-Americana. Año III, Nr. 6. 1926.
- Weil, A. J.: Experimentelle Grundlagen der Antikörperbildung gegen arteigene Lipide. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 46, S. 81. 1926.
- Freiwirth, E.: Über die Bedeutung von Dispersität und Salzgehalt für die Reaktionsfähigkeit von Lipoiden mit ihren Antikörpern. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 46, S. 157. 1926.
- Sachs, H. und A. Klopstock: Lipoidantikörperbildung und syphilitische Blutveränderung. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 16.
- Weil, A. J.: Über den Mechanismus von Antigenfunktionen der Lipide im Blutserum. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 316. 1926.
- Sachs, H., A. Klopstock und A. J. Weil: Zur Frage der künstlichen Erzeugung der für Syphilis charakteristischen Blutveränderung beim Kaninchen. Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 21.
- Steinfeld, J.: Diskussion. 38. Kongreß f. inn. Med. 1926. S. 72.
- Heimann, F.: Über die Eignung syphilitischer und normaler Menschenorgane zur künstlichen Erzeugung der syphilitischen Blutveränderung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 115, S. 64. 1926.
- Klopstock, A.: Untersuchungen über Anaphylaxie gegenüber Lipoiden. I. Mitteil. Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 97. 1926.
- Untersuchungen über Anaphylaxie gegenüber Lipoiden. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 141. 1926.
- Witebsky, E.: Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen. I. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 369. 1926.
- Heinsheimer, S.: Über die Unabhängigkeit von Lipoid- und Eiweißantikörpern in den durch die Kombinationsmethode erhaltenen Immuneris. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 438. 1926.
- Witebsky, E.: Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen. II. Mitteilung. Eine neue heterogenetische Receptorengemeinschaft. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 49, S. 1. 1926.
- Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen. III. Mitteilung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 49, S. 517. 1927.
- Klopstock, A. und E. Witebsky: Zur Kenntnis der Antigenfunktion von Bakterienlipoiden. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 3.
- Über die Eignung von alkoholischen Bakterienextrakten zur immunisatorischen Entfaltung der Antigenfunktion von Lipoiden. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 3.
- Sachs, H.: Zur Frage der Abhängigkeit der Komplementbindung und Komplementwirkung von der Kolloidlabilität des Serums. Biochem. Zeitschr. Bd. 180, S. 288. 1927.
- und A. Klopstock: Nochmals zur Frage der Entstehung und des Wesens der syphilitischen Blutveränderung. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 10.
- Heimann, F.: Über die Konkurrenz von Antigenwirkungen bei der Immunisierung mit Lipoiden. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 50, S. 525. 1927.
- Steinfeld, J.: Zur Frage der Bildung von Lipoidantikörpern bei syphilitisch immunen Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 73. 1927.
- Witebsky, E.: Über die Verteilung heterogenetischer Lipoidantigene im Organismus und die Beeinflussung ihrer immunisatorischen Funktion durch andere Antigene höherer Spezifität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 161. 1927.
- und K. Okabe: Über die Beziehungen des Rinderblutes zu menschlichen Gruppenmerkmalen. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 23.
- Simeons, A.: Beitrag zur Natur der Eiweißkomponente bei der Antikörperbildung durch Lipide. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 193. 1927.
- Über den Einfluß des Kobragiftes auf die Lipoidantikörperwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 369. 1927.
- Witebsky, E. und K. Okabe: Über den Nachweis von Gruppenmerkmalen in den Organen des Menschen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 52, S. 359. 1927.

- Klopstock, A. und G. E. Selter: Über die Reaktionsfähigkeit chemisch definierter Substanzen bei der Anaphylaxie. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 35.
- Witebsky, E.: Zur Methodik der Gruppenbestimmung in menschlichen Blutflecken. *Münch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 37, S. 1581.
- Klopstock, A. und E. Witebsky: Untersuchungen über die Antigenfunktion von Bakterienlipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 53, S. 170. 1927.
- Sachs, H.: Antigenstruktur und Immunisierungsvermögen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, Beiheft, S. 128. 1927.
- Klopstock, A. und G. E. Selter: Zur Kenntnis komplexer Antigenwirkungen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, Beiheft, S. 140. 1927.
- Witebsky, E. und J. Steinfeld: Organspezifische Antigenfunktionen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, Beiheft, S. 144. 1927.
- Sachs, H.: Antigene und Antikörper. *Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Oktoberheft, Jg.* 18, S. 1. 1927.
- Witebsky, E.: Betrachtungen zur Pathogenese metasymphilitischer Erkrankungen. *Münch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 45, S. 1914.
- Sachs, H.: Serologische Funktionen der Lipoiden. 10. Tagung d. dtsh. physiol. Ges. *Ber. üb. d. ges. Physiol.* Bd. 42, H. 5/6. 1927.
- Zur Technik und Methodik der Blutgruppenbestimmung. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 51.
- Selter, G. E.: Über das Verhalten der Lipoidantikörper bei der Fraktionierung des Serums durch Säurefällung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 54, S. 113. 1927.
- Witebsky, E. und K. Okabe: Isoagglutinine und gruppenspezifische Lipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 54, S. 131. 1927.
- — Über die Erzeugung gruppenspezifischer Menschenblutantikörper bei Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 54, S. 181. 1927.
- Zur Frage der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Betrachtungen und Versuchsergebnisse.* *Klin. Wochenschr.* 1928. Nr. 1.
- Über gruppenspezifische Organunterschiede beim Menschen. *Klin. Wochenschr.* 1928. Nr. 3.
- Sachs, H.: Probleme der pathologischen Physiologie im Lichte neuerer immunbiologischer Betrachtung. *Im Druck. Erscheint in der Wien. klin. Wochenschr.* 1928.
- Oettingen, K. v. und E. Witebsky: Placenta und Blutgruppe. *Münch. med. Wochenschrift* 1928. Nr. 9.
- Klopstock, A. und G. E. Selter: Über chemospezifische Antigene. I. Mitteilung. *Zeitschrift f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 55, S. 118. 1928.
- — Über chemospezifische Antigene. II. Mitteilung. Die Manifestation chemospezifischer Antigenfunktionen in einfachen Gemischen. *Im Druck. Erscheint in der Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* 1928.
- Zur Kenntnis der Konkurrenz der Lipoidantigene. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 55, S. 304. 1928.
- Sachs, H. und A. Klopstock: Beiträge zum serologischen Verhalten der Bandwurmlipoiden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd.* 55, S. 341. 1928.
- Yasui, K.: Über den begünstigenden Einfluß des Lecithins auf Komplementbindungserscheinungen. *Im Druck. Erscheint in der Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* 1928.

## II. Über Tuberkuloseschutzimpfungen.

Von

A. Calmette und W. Schaefer-Paris.

### Inhalt.

	Seite
Einführung . . . . .	55
A. Kurzer Überblick über die verschiedenen Schutzimpfungsversuche gegen Tuberkulose seit Entdeckung des Tuberkelbacillus . . . . .	57
I. Impfversuche mit Tuberkulinen und Bakterienextrakten . . . . .	57
II. Impfversuche mit Bacillen, die durch Erhitzen getötet worden sind . .	58
III. Impfversuche mit Bacillen, die durch verschiedene andere physikalische oder chemische Mittel getötet oder modifiziert sind . . . . .	59
IV. Impfversuche mit lebenden virulenten oder abgeschwächten Bacillen . .	62
„Bovovaccination“ von v. Behring S. 62. — „Tauruman“ von Koch und Schütz, Neufeld und Mießner S. 64. — Andere Impftechniken bei Rindern mit Tuberkelbacillen humanen Ursprunges S. 65. — Methode von Klimmer S. 66. — Impfversuche von S. Arloing mit humanen Bacillen in homogenen Kulturen S. 66. — Impfversuche mit aviären Bacillen S. 67. — Impfversuche mit säurefesten Bacillen von Kaltblütern S. 67. — Impfversuche mit sensibilisierten Bacillen S. 69. — Impfversuche mit Emulsionen tuberkulöser Lymphdrüsen S. 69. — Methode von Bruschetti S. 70. — Impfversuche von H. Vallée mit Bacillen equinen Ursprunges in nicht resorbierbarem Hüllmittel S. 70. — Arbeiten von K. Shiga und anderen japanischen Forschern über die Tuberkuloseschutzimpfung S. 71. — Impfversuche mit dem „Alpha-Bacterium“ von J. Ferran S. 72. — Impfversuche an Tieren und Kindern durch Inokulation lebender und virulenter Bacillen. S. 73	
B. Der „BCG“. Sein experimentelles Studium . . . . .	76
I. Einige Betrachtungen über den Mechanismus der Tuberkuloseinfektion im Kindesalter . . . . .	76
II. Experimente zur Immunisierung junger Rinder gegen die Infektion mit Tuberkelbacillen . . . . .	78
Erste Demonstration der schützenden Bedeutung einer leichten erstmaligen Infektion gegen Reinfektionen S. 78. — Experimente über die Schutzimpfung von Rindern gegen die Infektion durch dauerndes Zusammenwohnen mit tuberkulösen Rindern S. 80. — Schutzimpfungsversuche an jungen Rindern durch einmalige subcutane BCG-Injektion S. 81. — Die Grundzüge einer neuen Prophylaxe der Rindertuberkulose S. 83. — Praktische Impfversuche S. 84. — Nachprüfungen S. 86.	
III. Wirkungen des BCG an Kaninchen und Meerschweinchen . . . . .	87
Impfversuche S. 87. — Wirkungen der BCG-Bacillen auf gesunde Tiere S. 88.	
IV. Impfversuche an Affen . . . . .	92
C. Der „BCG“. Unterhaltung der Kulturen. Herstellung der Impfemulsionen . . . . .	92

	Seite
D. Die Beziehungen zwischen Tuberkuloseimmunität und Tuberkulosehypersensibilität . . . . .	96
E. Die Schutzimpfung der neugeborenen Kinder durch den BCG . . .	100
I. Tuberkulosesterblichkeit der Kinder von 0—1 Jahr. Häufigkeit und Schwere der Tuberkuloseinfektion in der frühesten Kindheit. Die intraterine Infektion . . . . .	100
II. Erste Impfversuche der Neugeborenen (Juli 1921 bis Juli 1924) . . . .	103
III. Ausdehnung und Ergebnisse der Schutzimpfung in Frankreich vom 1. Juli 1924 bis zum 1. Juli 1927 . . . . .	104
IV. Ergebnisse der Impfungen bis zum 1. Dezember 1927 in Frankreich . .	106
V. Subcutane Impfversuche . . . . .	109
VI. Ausdehnung und Ergebnisse der Schutzimpfung in verschiedenen Ländern und den französischen Kolonien . . . . .	111
VII. Orale Schutzimpfung und Tuberkulinhypersensibilität . . . . .	111
VIII. Wahrscheinliche Dauer des BCG-Impfschutzes. Wiederimpfungen . . . .	113
IX. Einwände und Kritiken gegen die BCG-Schutzimpfung . . . . .	114
Möglichkeit der Rückkehr zur Virulenz S. 114. — Mißerfolge der Schutzimpfung S. 115.	
Literatur . . . . .	116

## Einführung.

Die Tuberkulose ist unter allen Krankheiten des Menschen diejenige, die die meisten Opfer verlangt. Auf die Gesamtheit der zivilisierten Völker sind ihr ein Fünftel aller Todesfälle zuzuschreiben, und diese betreffen fast ausschließlich Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter 40 Jahren. Es ist daher nicht verwunderlich, daß nach den Arbeiten Pasteurs, Villemins und Robert Kochs die Mikrobiologen ihre Forschungen vervielfacht haben, um eine wirksame Behandlungs- oder Schutzimpfungsmethode zu entdecken.

Man hat sich zuerst bemüht, auf die Tuberkuloseinfektion die Pasteurschen Methoden der Abschwächung der Virus anzuwenden, oder mit Hilfe der von dem Bacillus auf den künstlichen Nährböden sezernierten Stoffen aktiv zu immunisieren, eine Methode, die Behring und später Roux für die Behandlung und die Verhütung der Diphtherie und des Tetanus so glücklich ins Werk gesetzt hatten. Aber alle diese Versuche sind gescheitert, sei es, daß sie mit abgetöteten oder durch die Wärme oder verschiedene chemische Substanzen modifizierten Bacillen, oder mit Bacillenextrakten oder Tuberkulinen unternommen wurden. Wir sehen heute den Grund dafür in der schon 1886 durch die klinischen Beobachtungen Marfans wahrscheinlich gemachten Tatsache, die durch die neueren experimentellen Forschungen klar ins Licht gesetzt wurde, daß die Tuberkuloseimmunität sich in ihrem Wesen von der Mehrzahl der anderen Infektionskrankheiten unterscheidet.

Beim Milzbrand, Typhus, Paratyphuserkrankungen, Cholera, Pest, Bacilleneruhr und Tetanus und vielen anderen ist der refraktäre Zustand der anfänglich empfindlichen Individuen ein Ergebnis der von selbst geheilten Krankheit oder einer absichtlich erzeugten Durchdringung des Organismus mit den spezifischen Mikroben oder den von ihnen abstammenden Toxinen.

Bei der Tuberkulose wie bei der Syphilis und einigen Protozoenkrankheiten, zum Beispiel Rinderpiroplasmen, besteht die Immunität, d. h.

die Widerstandsfähigkeit gegen Reinfektionen, nur so lange, als der Organismus einige Parasitenelemente in sich beherbergt.

Diese Elemente müssen unbedingt lebend, aber wenig virulent sein, um nicht durch ihre bloße Gegenwart funktionelle Störungen oder schwere, mit dem Leben unvereinbare Läsionen zu veranlassen; sie dürfen auch nicht durch schnelle Vermehrung die natürlichen Schutzkräfte des Organismus in ihrer Auswirkung behindern.

Ein Organismus, dessen lymphatische Organe einige wenig virulente oder wenig zahlreiche Bacillen beherbergen — die Tuberkulose ist ja vor allem eine Krankheit der lymphatischen Organe — ist deshalb gegen virulente Reinfektionen geschützt. Dieser eigenartige Zustand einer Prämunitio oder, wenn man lieber will, einer Widerstandsfähigkeit gegen Reinfektionen besteht so lange, als die schützenden Bacillen oder die Abwehrstoffe, die die Zellen des Organismus unter dem Einfluß der Bacillen erzeugt haben, vorhanden sind. Sobald ihre Ausscheidung oder ihre Zerstörung durch phagocytäre Prozesse vollendet ist, was im Laufe der Zeit vorkommen kann, wird der Organismus wieder fähig, bei einer zufälligen virulenten Reinfektion eine fortschreitende, über kurz oder lang tödliche Tuberkulose zu erwerben.

Wie Calmette und Guérin (1906) zum ersten Male experimentell nachwiesen, ist die Tuberkuloseimmunität, zum mindesten in ihrer ersten Phase, an die Gegenwart einiger lebender, aber wenig virulenter Bacillen gebunden, d. h. an eine vorangehende leichte, gutartige, mit bester Gesundheit verträgliche Infektion, die sich durch kein anderes klinisches Zeichen als die Tuberkulinempfindlichkeit kenntlich macht und auch das nur sehr unregelmäßig.

Der seit 1908 ausgedehnte Gebrauch des Tuberkulins zur Aufdeckung latenter Tuberkulosen hat überreiche Beweise für die außerordentlich starke Verbreitung der Tuberkulose über die ganze Welt geliefert und für das besonders in den Familien von Tuberkelbacillenstreuern, so überaus frühe Eintreten dieser Infektion von der ersten Kindheit an. So hat J. Parisot kürzlich gezeigt, daß in infizierten Familien 40% der am Leben gebliebenen Kinder unter zwei Jahren und 90% der Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren auf Tuberkulin reagieren, in nicht infizierter Umgebung dagegen in den ersten Jahren 0% und bis zu 10 Jahren 31%.

Diese sehr frühzeitige Ansteckung des Säuglings, der von einer tuberkulösen Mutter oder in ansteckender Umgebung aufgezogen wird, ist von besonderer Schwere, wenn sie durch einen Kranken erfolgt, der Träger fortschreitender Läsionen oder Ausscheider einer großen Menge von Keimen ist. Sie vollzieht sich durch die fast tägliche Absorption der Bacillen durch die Schleimhäute und zwar am häufigsten die Schleimhäute der Verdauungswege; denn wir wissen seit den Untersuchungen von Disse und Ehrlich, daß die Darmschleimhaut besonders in den ersten Lebenswochen für Mikroben, Eiweißkörper und Antitoxine durchlässig ist und daß die Absorption der Tuberkelbacillen von den Verdauungswegen daher leicht vonstatten geht.

Man wird in den folgenden Seiten sehen, daß die Methode der Schutzimpfung durch den BCG. gerade dieses Phänomen benutzt, um die Imprägnierung des lymphatischen Systems des Neugeborenen von seiner Geburt an mit einem lebenden, aber seiner Virulenz



beraubten Bacillus zu bewirken, der außerstande ist, wahre tuberkulöse, in Serien übertragbare Läsionen hervorzurufen.

Die Tuberkulinreaktionen haben uns gelehrt, daß heute in allen Ländern alter Zivilisation kein Mensch ins erwachsene Alter kommt, ohne der tuberkulösen Infektion zu entgehen. Nun nimmt aber unter den so zahlreichen Wesen, die wir auf Grund der Tuberkulinreaktion als tuberkulös infiziert ansehen müssen, nur bei ein Fünftel die tuberkulöse Infektion einen tödlichen Verlauf. Die übrigen vier Fünftel bleiben völlig gesund und zeigen eine deutliche Resistenz gegen Reinfektion, denen sie besonders ausgesetzt sind, wenn sie mit tuberkulös kranken Bacillenstreuern zusammenwohnen.

Dasselbe wird auch bei den für Tuberkulose empfänglichen Tieren beobachtet. Will man daher bei Gesunden diesen besonderen Zustand von Widerstandsfähigkeit gegen Reinfektionen, der die Tuberkuloseimmunität kennzeichnet, absichtlich erzeugen, so muß man unter Nachahmung des natürlichen Vorganges schon in frühester Kindheit, d. h. gleich nach der Geburt die lymphatischen Organe mit einigen möglichst unschädlichen lebenden Bacillen bevölkern. Tote Bacillen und Bacillenextrakte besitzen kein Schutzvermögen. Das ist offenbar die Schwierigkeit, an der so viele Forscher gescheitert sind.

## **A. Kurzer Überblick über die verschiedenen Schutzimpfungsversuche gegen Tuberkulose seit Entdeckung des Tuberkelbacillus.**

### **I. Impfversuche mit Tuberkulinen und Bakterienextrakten.**

Bevor wir Calmettes und Guérins Forschungen und ihre Entstehung besprechen, wollen wir einen kurzen Überblick über die Ergebnisse der zahlreichen Versuche geben, die seit einem Vierteljahrhundert gleichzeitig von anderen Forschern gemacht worden sind.

Zahlreiche Forscher (Calmette und Guérin, S. Arloing und L. Guinard, Trudeau und Brown) haben sich davon überzeugen müssen, daß die Roh- oder gereinigten Tuberkuline, selbst wenn man sie in großen Dosen und lange Zeit hindurch injiziert, keinen Immunisierungsvorgang bei gesunden Tieren anregen. Man kann sie nur dazu benutzen, wie Robert Koch gezeigt hat, um schon infizierten Individuen — und nur unter besonderen Bedingungen, die die Klinik genau zu bestimmen erlaubt (nicht fortschreitende Tuberkulosen) — eine größere Widerstandsfähigkeit gegen die Intoxikation durch diese Gifte zu verleihen. Darum handelt es sich bei der Tuberkulintherapie.

Die Extrakte, die in der Absicht hergestellt werden, die Lipoide, welche die Tuberkelbacillen in recht großer Menge enthalten, zu isolieren — der Methyl-extrakt von L. Nègre und A. Boquet zum Beispiel — rufen, wenn man sie in großen Dosen gesunden Tieren injiziert, spezifische durch die Komplementbindungsreaktion nachweisbare Antikörper hervor, die aber nicht gegen eine virulente Infektion schützen. Indessen scheinen diese Extrakte auf gewisse Formen der Tuberkulose, besonders Haut- und Drüsentuberkulosen einen sehr günstigen Einfluß auszuüben. Ihr mehr und mehr unter den Lungenspezialisten ausgedehnter Gebrauch dient heute als Grundlage für die Antigenotherapie.

## II. Impfversuche mit durch Erhitzen getöteten Bacillen.

J. Strauß glaubte durch Injektion sehr kleiner Mengen durch Kochen abgetöteter Tuberkelbacillen in 10—12tägigen Abständen bei Kaninchen eine gewisse Gewöhnung beobachtet zu haben. Trudeau in Amerika, Dembinski in Frankreich haben das Studium dieser Frage wieder aufgenommen. Dembinski beobachtete, daß ein gesundes Kaninchen in 24—48 Stunden und spätestens in 28 Tagen der intracerebralen Inokulation von 2 mg eines Pulvers sterilisierter Bacillen erliegt, und impfte daraufhin mehrere Tiere mit intravenösen Injektionen steigender Dosen in Abständen von 10 Tagen. Es wurde 0,00001 mg, 0,00002 mg, 0,00005 mg, 0,0002 mg, 0,0005 mg und 0,001 mg injiziert. Alle Tiere wurden darauf mit 2 mg derselben Bacillen intracerebral geprüft. Sie magerten ab, widerstanden aber. Die Mehrzahl von ihnen bekam kalte Abscesse des Gehirns und der Meningen. Die Widerstandsfähigkeit war also eine sehr begrenzte.

Die in derselben Richtung von anderen Forschern an Meerschweinchen und Kaninchen unternommenen Versuche waren nicht viel glücklicher. Wiederholte subcutane Injektionen von abgetöteten Bacillen (Erhitzen auf 100°) rufen die Bildung immer größerer Abscesse hervor. Peritoneale Injektionen führen meist zum Tode, wie A. Borrel für Kaninchen zeigte. Durch vorangehende zweimalige in Abständen von 45 Tagen erfolgende Verfütterung von 0,02 g auf 100° erhitzter Bacillen gelang es allerdings Calmette und Breton, junge Meerschweinchen gegen die orale Infektion von 5 mg lebender Bacillen zu schützen, eine Dosis, die die Kontrollen in 35—45 Tagen tötete. Indessen wird so keine Immunität erzielt, denn die Tiere sterben schließlich alle im Laufe von 5—6 Monaten mit Pleura-, Leber- und manchmal Lungenläsionen.

Ebensowenig gelingt es bei Rindern mit intravenösen Injektionen durch Hitze getöteter Bacillen, einen dauerhaften Immunitätszustand zu schaffen, selbst wenn man Sorge trägt, die Bacillenproteine so wenig wie möglich zu verändern, indem man die Erhitzung nicht höher als 65° treibt. Die vorangegangene Injektion erhitzter Bacillen verändert nur den Verlauf der Infektion, die, anstatt zu einer rasch tödlichen Miliartuberkulose zu führen, einen langsam fortschreitenden chronischen Verlauf nimmt (Calmette und Guérin).

Noch ungünstiger waren die Impfergebnisse mit Bacillen aus alten abgestorbenen Kulturen desselben Stammes, der in den eben erwähnten Versuchen Verwendung gefunden hatte. Die 1908 von Theobald Smith und die 1913 von Rothe und Bierbaum veröffentlichten Experimente ergaben dasselbe.

Neuerdings haben A. Boquet und L. Nègre gezeigt, daß beim Kaninchen tote Bacillen nur eine allgemeine Tuberkulinempfindlichkeit von kurzer Dauer erzeugen. Diese Überempfindlichkeit beginnt am 30. Tage nach der intravenösen Injektion von 20 mg boviner bei 120° sterilisierter Bacillen nachzulassen und verschwindet gegen den 90. Tag. Petroff hat auf Grund ähnlicher Versuche behauptet, daß durch intraperitoneale Injektion eine deutliche Immunität erzielt wird.

Loeffler und Matsuda glauben wenigstens zum Teil die tuberkulöse Immunität verwirklicht zu haben mit Bacillen, die zuerst in der Kälte getrocknet, dann während 9—14 Tagen auf 70° erhitzt wurden. Die Resorbierbarkeit der Bacillenleiber soll durch diese langdauernde Behandlung mit trockener

Hitze beträchtlich vermehrt werden. Hunde, die gegenüber dem *Bacillus humanus* empfindlicher sind als dem *Bacillus bovinus*, sollen gegen die intravenöse oder intraperitoneale Injektion von 250–350 mg humaner Bacillen immunisiert werden können, indem man ihnen zuerst durch trockene Hitze abgetötete humane und dann lebende bovine Bacillen in bis zu 100 mg steigenden Dosen intravenös oder intraperitoneal einspritzt.

Maragliano hat 1903 zur Schutzimpfung des Menschen durch Hitze sterilisierte Bacillen verwendet. Diese wurden in Form einer konzentrierten und glycerinierten Bacillenemulsion wie bei der Pockenimpfung auf eine scarifizierte Hautstelle am Arm aufgetragen. Der bekannte Kliniker hat so eine große Anzahl Menschen aller Alter geimpft, aber keine vergleichende Statistik und kein Tierexperiment erlaubt bis jetzt, dieser Methode eine Wirksamkeit zuzuschreiben, die nach dem oben Gesagten nur sehr zweifelhaft sein kann.

Dieselbe Kritik kann man an dem Impfverfahren üben, das seit 1922 in England von Nathan Raw empfohlen wird. Es besteht darin, prophylaktisch jungen Rindern 2 Dosen von 25 mg humaner und Kindern 2 Dosen von 1–6 mg boviner durch Hitze getöteter Bacillen zu injizieren.

Kürzlich hat Langer in Deutschland Kinder zu immunisieren versucht, indem er ihnen dreimal in die Haut tote Bacillen einspritzte.

Calmettes ungünstige Ansicht wird von P. Uhlenhuth geteilt, der kürzlich zahlreiche Impfversuche mit großen Dosen bei 100° im Dampfstrom getöteter Bacillen gemacht hat. Er kommt zu dem Schlusse, daß es nicht möglich ist, mit toten Bacillen Immunität zu erzeugen.

### **III. Impfversuche mit Bacillen, die durch verschiedene andere physikalische oder chemische Mittel getötet oder modifiziert sind.**

Die Wirkungen der Hitze auf das lebende Protoplasma sind immer mehr oder weniger brutal. Daher haben mehrere Forscher durch schonendere physikalische oder chemische Mittel die Virulenz der Tuberkelbacillen zu zerstören oder abzuschwächen versucht. So hat Di Donna durch Besonnung getötete Bacillen als Impfstoff benützt; Victor und Mme. Henry durch ultraviolette Strahlen getötete Bacillen. H. Schrötter hat sich mit demselben Ziele der Emanation des Radiums bedient.

Auch die Verwendung von tierischen und pflanzlichen Fermenten schien hoffnungsvoll. So hat Loeffler die Wirkungen des Papains oder pflanzlicher Pepsine wie des Saftes der *Drosera* (*Carnevorin*) auf Tuberkelbacillen studiert; Livierato, J. Bartel, dann Fontes die Wirkung der von den Lymphocyten der Lymphdrüsen und der Milz erzeugten Proteasen und Lipasen, denen sie modifizierende Eigenschaften (im Sinne einer Virulenzabschwächung) zuschrieben. So könnten nach diesen Autoren virulente Bacillen, die lange mit Lymphdrüsenensaft in Kontakt gehalten würden, zu brauchbaren Impfstoffen werden.

Viele andere Forscher haben die Bacillen mit verschiedenen Chemikalien behandelt. So haben Moussu und Goupil mit Chlorverbindungen gearbeitet. Bacillen, die man während mehr oder weniger langer Zeit in 10%igem Eau de Javel macerieren läßt, verlieren im Laufe von 3 Tagen ihre Säurefestigkeit und zerfallen. Dieses zentrifugierte, gewaschene und neutralisierte Zerfalls-

produkt impft man wiederholt und in verschiedenen Abständen Tieren ein. In starken Dosen wirkt es abmagernd und tötet; in schwachen Dosen verleiht es Hunden und Kaninchen eine gewisse Resistenz. Beim Meerschweinchen verleiht die zweimalige Fütterung von 0,01 g chlorierter Bacillen in 45-tägigem Abstände keinen Schutz gegen die Wirkungen der Fütterung von 0,01 g virulenter Bacillen (Calmette und Breton).

H. Vallée hat bei jungen Rindern durch eine einmalige intravenöse Injektion von 200 bis 400 mg von Bacillen, die eine Stunde in zu 0,25% jodiertem Wasser maceriert waren, oder durch zweimalige Fütterung von 200 bis 500 mg in 60-tägigem Abstände nicht viel günstigere Schutzwirkungen erhalten.

Die Versuche von Rappin mit Natriumfluorid waren auch nicht erfolgreicher. Seine 1913–1914 vor einer Kommission der Gesellschaft für vergleichende Pathologie ausgeführten Impfversuche an Rindern mittels getrockneter fluorierter und dann durch ein antikörperhaltiges Serum sensibilisierter Bacillen hatten ein negatives Resultat.

H. Noguchi, dann Marxner haben einen Impfstoff herzustellen versucht, indem sie Bacillen mit Natrium- oder Ammoniumoleat, Neurinoleat oder Ölsäure und Natronlauge getrennt behandelten. Deycke und Much haben in derselben Absicht Neurin und Cholin gebraucht; Salimbeni das Monochlorhydrin. Es scheint nicht, daß die Resultate mit all diesen Präparaten bessere sind.

F. Levy, F. Blumenthal und Marxner ließen noch mildere Substanzen auf die Bacillenleiber wirken und sie benutzten zu diesem Zwecke Glycerin, Harnstoff und Galaktose. Die Wirkung des Harnstoffes auf die Kulturen des Tuberkelbacillus war schon im Jahre 1901 von Rappin aufgezeigt worden. Die Autoren behandelten die Tuberkelbacillen (von denen 0,0001 mg Meerschweinchen infizierte) mit einer 25%igen Harnstofflösung 24 Stunden lang. Die Virulenz wurde dadurch dermaßen abgeschwächt, daß die Injektion von 1 mg nach 2–3 Monaten nur eine Verkäsung der Nachbardrüsen der geimpften Gegend erzeugte. Dasselbe wurde bei Bacillen beobachtet, die in 80%igem Glycerin oder 25%iger Galaktose maceriert waren. 5 mg Bacillen sind in 4–5 Tagen abgetötet, wenn man sie unter häufigem Schütteln in der Galaktose-, Glycerin- oder Harnstofflösung läßt. Sie werden so unschädlich. Man kann sie sowohl als Impfstoffe benutzen, die beim Meerschweinchen wenigstens eine geringe Resistenz gegen die Tuberkuloseinfektion erzeugen, als auch als Heilmittel: das ist das Tebean, das von E. Schering (Berlin) für die Tuberkulintherapie der menschlichen Tuberkulose in den Handel gebracht wird.

Deycke und Much berichten über sehr ermutigende Resultate bei der Injektion von Tuberkelbacillen, die in Ovocithin emulsiert und durch den Kontakt abgeschwächt worden waren. Von den so prophylaktisch behandelten Tieren waren 10 völlig immunisiert, 8 waren es nur zum Teil und die 9 übrigen waren es überhaupt nicht. Lindemann hat diese Versuche wiederholt. Er hat zahlreiche Meerschweinchen mit Bacillenemulsionen behandelt, die im Brutschrank in Lecithin während 1 bis 4 Wochen maceriert waren. In keinem Fall wurde eine Immunität erhalten.

M. Rabinowitsch versuchte, durch Züchtung in Gegenwart kleiner Formmengen die Bacillen zu modifizieren. Die Virulenz schwächt sich unter diesen Bedingungen ab, und die Meerschweinchen, die mit 2 mg dieser Bacillen subcutan

gespritzt worden sind, widerstehen einige Wochen später der Injektion einer für die Kontrollen rasch tödlichen Dosis.

Uhlenhuth berichtet ebenfalls über Experimente mit Bacillen, die 24 Stunden in einer 15 bis 20%igen Antiforminlösung maceriert worden waren. Diese dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und pulverisierten Bacillen sind für die Maus unschädlich. Aber selbst in großen Dosen in die Venen von Kaninchen oder Meerschweinchen gespritzt schützen sie nicht gegen die virulente Infektion.

Die schwachen Säuren, besonders die Milchsäure, haben nach Deycke und Much ähnliche modifizierende Wirkungen. Sie bringen im Laufe einer bestimmten Zeit die Gesamtheit der grampositiven Protoplasmasubstanzen und auch die säurefesten Verbindungen zum Verschwinden. Durch Zentrifugieren erhält man im Bodensatz und der darüberstehenden Flüssigkeit Produkte, die gesondert die Rolle von Antigenen (Partigene) spielen können, und denen bestimmte Antikörper entsprechen sollen. Der kombinierten Wirkung dieser verschiedenen Antikörper ist nach den Autoren die Tuberkuloseimmunität zuzuschreiben.

Wir weisen endlich auf die zahlreichen vergeblichen Versuche hin, die von Calmette und Guérin, von H. Vallée, Louis Martin und Vaudremer, Cantacuzène u. a. mit Tuberkelbacillen unternommen worden sind, die ihrer Fett- und Wachshüllen durch verschiedene Lösungsmittel (kochendes Aceton, Benzin, Toluol, Äther, Tetrachlorkohlenstoff, Methylalkohol, Petroläther) beraubt waren. Diese Bacillen besitzen eine sehr herabgesetzte Toxizität. Sie können als Antigene dienen und im tierischen Organismen die Bildung von Antikörpern hervorrufen, sie besitzen aber keine Schutzwirkung gegen virulente Infektionen. G. Dreyer behauptet zwar, Immunität und selbst Heilung der Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen mit einem Diaplyte genannten Antigen erhalten zu haben, das er darstellte, indem er zuerst die Bacillen mit 40 Volumteilen Formaldehyd behandelte und dann 4 Stunden im Wasserbade bei 100° erhitzte. Nach Filtration wurden die Mikrobekörper 24 Stunden lang mit Aceton bei 65° extrahiert, was ihnen ihre Säurefestigkeit und Gramfärbbarkeit nahm. Man trocknete darauf und suspendierte sie in physiologischer Kochsalzlösung, so daß 1 ccm 0,2 mg getrocknete entfettete Bacillen enthielt.

Ed. Grasset, der am Pasteurinstitut die Versuche von Dreyer wiederholte, hat nur negative Resultate erhalten können.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß keine der Methoden, die durch physikalische oder chemische Mittel mehr oder weniger vollständig die Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen zerstören, um sie in einen Impfstoff umzuwandeln, bis jetzt befriedigende Resultate gegeben hat. Aus den Beobachtungen mehrerer Forscher hat man jedoch den Eindruck, daß diejenigen Methoden, die keine zu eingreifende Modifizierung des Bakterienprotoplasmas herbeiführen, eine merkliche, wenn auch partielle und ziemlich flüchtige Resistenz gegen virulente Infektionen erzeugen. Wenn wir nun diese Tatsachen dem annähern, was wir über den schützenden Einfluß einer leichten Infektion gegen Superinfektionen wissen, so ist es natürlich zu denken, daß eine Tuberkuloseschutzimpfung mehr Aussichten auf Wirksamkeit hat, wenn sie sich auf den Gebrauch lebender, aber möglichst avirulenter Bacillen gründet.

#### IV. Impfversuche mit lebenden virulenten oder abgeschwächten Bacillen.

Der erste Immunisierungsversuch mit lebenden Bacillen scheint im Jahre 1886 von Cavagnis unternommen worden zu sein. Er impfte mit steigenden Dosen tuberkulösen Auswurfs, der mit Phenolwasser versetzt war. Ein wenig später haben Grancher und Ledoux-Lebard, dann Héricourt und Richet die ersteren das Kaninchen, letztere den Hund gegen die aviäre Tuberkulose durch das gleiche Verfahren ansteigender Dosen zu immunisieren versucht, aber die Ergebnisse waren annähernd null. Dann glaubten Grancher und Hipp-Martin (1890) in Frankreich, später E. L. Trudeau, E. A. von Schweinitz (1894) in den Vereinigten Staaten bessere Resultate zu erhalten, indem sie Kaninchen oder Meerschweinchen zuerst mit alten abgeschwächten, dann immer jüngeren und virulenteren Kulturen impften. Die so behandelten Tiere widerstanden besser als die Kontrolltiere, aber sie überlebten sie nur kurze Zeit, und fast alle Tiere gingen mit Nierenläsionen vom Typus der Glomerulonephritis zugrunde.

Gilbert und Roger, Courmont und Dor, Kitasato, Dixon und andere Forscher machten ähnliche Versuche mit aviären und humanen Tuberkelbazillen. Ihnen war kein besserer Erfolg beschieden. Auch die Arbeiten Maffucis verdienen ins Gedächtnis gerufen zu werden, der als erster im Jahre 1889 die Tuberkulose der Vögel von der der Säugetiere getrennt hatte, und als erster die Idee hatte, Rinder mit menschlichen virulenten Bacillen zu impfen. Nachdem Theobald Smith gezeigt hatte, daß zwischen Tuberkelbacillen bovinen und humanen Ursprunges Unterschiede der Virulenz und biochemischer Charaktere bestehen, die sie zu zwei wohl unterschiedenen Typen machen, hatten Mac Fadyean in England, Pearson und Gilliland in den Vereinigten Staaten anscheinend gleichzeitig den Gedanken, den Bacillus humanus zur Schutzimpfung der Rinder gegen die Tuberkulose zu benützen. Aber ihre Versuche führten zu keinen praktisch verwertbaren Schlüssen.

##### a) Bovovaccination oder „Jennerisation“ von Behring.

Die wahrhaft interessante und fruchtbare Periode der Impfversuche an großen Tieren beginnt mit Behring, der im Jahre 1902 mit Römer und Ruppel die Methode bekannt gab, die er mit dem (ungeeigneten) Namen „Jennerisation“ der Rinder bezeichnete und welcher der Name „Bovovaccination“ geblieben ist.

Diese Methode besteht darin, etwa 3 Wochen bis 4 Monate alten Kälbern zweimal intravenös in ursprünglich auf 6 Wochen, später auf 3 Monate festgesetztem Abstände eine kleine Menge (4 mg zuerst, dann 20 mg, Gewicht im Trockenzustand) einer Tuberkelbacillenkultur humanen Ursprunges zu injizieren. Diese Kultur war seit 6 $\frac{1}{2}$  Jahren im Laboratorium unterhalten worden, sie wurde im Vakuum getrocknet und war für Meerschweinchen fast gar nicht virulent. Es ist wesentlich, die Tiere während der zur Immunisierung nötigen Zeit und während der 6 folgenden Wochen vor jeder zufälligen Infektionsmöglichkeit durch Isolieren zu schützen.

Das im Laboratorium in Marburg hergestellte Bovovaccin war bis gegen 1910 Gegenstand zahlreicher Experimente und wurde auch viel in der Praxis

gebraucht, besonders in Deutschland, Ungarn, Dänemark, Schweden, Italien, Frankreich und den Vereinigten Staaten.

In Frankreich wurde im Dezember 1904 eine besondere Studienkommission eingesetzt, die die Frage der Unschädlichkeit der Schutzimpfung, ihrer Wirksamkeit und der Dauer der den Rindern verliehenen Immunität beantworten sollte.

Der von H. Vallée und Rossignol verfaßte Bericht über die an 21 geimpften Kälbern und einer entsprechenden Anzahl Kontrolltieren ausgeführten Versuche kam zu folgenden Schlüssen:

Die recht deutliche Widerstandsfähigkeit, die die geimpften Tiere gegen die 3 Monate nach der Bovovaccination erfolgende intravenöse Infektion zeigen, erschöpft sich ziemlich schnell.

Die Widerstandsfähigkeit der geimpften Tiere gegen die Ansteckung, wie sie sich aus dem Stallkontakt mit an offener Tuberkulose erkrankten Tieren ergibt, ist wenig deutlich und überdauert nicht einige Monate.

Andererseits ging aus weiteren Versuchen der Kommission hervor, daß das von dem Behringschen Laboratorium in Marburg gelieferte Bovovaccin für Meerschweinchen von ungleichmäßiger Virulenz ist. Gewisse Proben sind virulent, andere unschädlich. Man kann also vermuten, daß die Wirkungen auch beim Rinde nicht immer gleichmäßig sind. Dieser Sachverhalt wurde von Römer lebhaft bestritten, aber von mehreren anderen Forschern bestätigt (Thomassen, Weber und Titze, Eber, Schütz, Holland u. a.).

Diese Ungleichheit der Virulenz erklärt wohl weitgehend die widersprechenden Ergebnisse, die von Hutyra, Lorenz, Thomassen (internationaler Kongreß für Tiermedizin in Budapest im Jahre 1905), von Pearson und Gilliland, Belfanti und P. Stazzi, Degive, Stubbe, Liensaux und Mullie, Theob. Smith, G. Regner und Stenström aus verschiedenen Ländern berichtet wurden.

In Deutschland kommt Eber auf Grund seiner zehnjährigen ausgedehnten Erfahrungen zu dem Schlusse, daß es zwar möglich ist, Rindern durch das v. Behringsche Impfverfahren einen gewissen Grad von Widerstandskraft gegen die künstliche Tuberkuloseninfektion zu verleihen, daß das Verfahren aber bei dem unter natürlichen Bedingungen vorgenommenen verlängerten Infektionsversuch und in der Praxis völlig versagt. Bei den 346 nach v. Behring geimpften Rindern vollzog sich nicht nur die durch die Tuberkulinreaktion nachweisbare Tuberkulosedurchseuchung in demselben Maße fortschreitend wie bei den 59 nicht geimpften Kontrollrindern, sondern auch die an 52 geimpften Tieren vorgenommenen Sektionen wiesen fast denselben Prozentsatz (44,2%) tuberkulöser Veränderungen auf wie die 10 Sektionen nicht geimpfter Kontrolltiere (60%). Zu denselben Schlüssen kommen auch die Nachprüfungen von Weber und Titze am Reichsgesundheitsamt.

Es steht demnach fest, daß das Bovovaccin von Behring Rindern eine merkliche Widerstandsfähigkeit gegen natürliche oder künstliche Infektionsarten verleiht. Diese Widerstandsfähigkeit ist aber nur von kurzer Dauer (12 bis 14 Monate) und geht nicht so weit, daß der Organismus imstande wäre, die von der Probeinfektion oder der natürlichen Ansteckung herrührenden virulenten Tuberkelbacillen zu resorbieren oder auszuschcheiden. Diese Bacillen werden, wenigstens zum Teil, monatelang symptomlos in den Lymphdrüsen (besonders Tracheobronchial- und Mediastinallymphdrüsen) zurückgehalten und zeigen erst

dann ihre Gegenwart durch anatomische Störungen an, wenn die durch die Impfinjektion künstlich erzeugte Widerstandsfähigkeit nachläßt (Hutyra, Thomassen, Neufeld, Baumgarten, Lignières, I. Nowak u. a.).

Die Prüfungskommission von Massachusetts hat mitgeteilt, daß Rinder nach Inokulation virulenter humaner Bacillen manchmal einem besonderen Typus tuberkulöser Pneumonie erliegen, der niemals spontan auftritt. Diese Krankheit kompliziert sich häufig mit zur völligen Erblindung führenden Augenleiden und kann in 1—2 Monaten zum Tode führen.

Die mit diesen humanen Bacillen geimpften Tiere sind etwa 8—12 Monate lang stark tuberkulinempfindlich.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, daß die Verwendung humaner Bacillen, die das Bovovaccin darstellen, wenn sie auch im allgemeinen für das Meer-schweinchen wenig virulent sind, nicht ohne Gefahr für die Personen ist, die in der Umgebung der geimpften Tiere leben. Man weiß in der Tat, daß diese Tiere während langer Zeit intermittierend mit ihren Entleerungen und besonders auch mit der Milch Tuberkelbacillen ausscheiden, die die Kennzeichen des humanen Typus bewahren. Der Genuß einer solchen Milch ist sicher gefährlich.

Griffith teilt mit, daß bei einer Kuh  $5\frac{1}{2}$  Monate nach einer intravenösen Injektion von 0,15 mg menschlicher Tuberkelbacillen in einem eitrigen Prozeß am Euter Tuberkelbacillen zu finden waren. Nach 8 Monaten trat eine typische tuberkulöse Mastitis auf, und 529 Tage nach der Impfung waren noch Tuberkelbacillen vorhanden, deren humaner Ursprung durch die Eigenschaften der Kultur und schwache Virulenz für Kaninchen zu erweisen war. In einem anderen Falle war die Milch noch 155 Tage nach einer intravenösen Injektion von 0,1 mg humaner Kultur bacillenhaltig.

Wenn die Furcht vor einem solchen Überleben der Bacillen im allgemeinen die Schutzimpfung der Milchkühe verhindert hat, so hielt man es für völlig unwahrscheinlich, daß die Bacillen bei den erwachsenen Tieren am Leben blieben, die schon in frühester Jugend geimpft waren. Nun hat aber S. Griffith die Milch zweier Kühe untersucht, die kurz nach ihrer Geburt geimpft waren, und er konnte die Gegenwart des humanen Bacillus darin feststellen.

Die unbefriedigenden Resultate der Behringschen Methode hat viele Forscher veranlaßt, nach Modifikationen zu suchen, um ihre Wirksamkeit zu steigern oder die Nachteile herabzusetzen, die nach all dem, was oben berichtet wurde, größte Zurückhaltung auferlegen müssen.

#### b) Tauruman von Robert Koch und Schütz, Neufeld und Mießner.

Robert Koch und Schütz, Neufeld und Mießner berichteten im Jahre 1905 über Immunisierungsversuche, die sie 1900 an Rindern, Ziegen und Eseln begonnen hatten. Zur Verwendung kamen humane und bovine Bacillen, deren Virulenz sich spontan durch fortlaufende Kulturen auf Glycerinbouillon im Laboratorium abgeschwächt hatte.

Gewisse Typen humaner Bacillen schienen zu diesem Zwecke besonders geeignet. Nach Neufeld konnten Esel und Ziegen sicher gegen starke Dosen sehr virulenter boviner Bacillen immunisiert werden. Eine einzige intravenöse Injektion von 0,01—0,03 g humaner Bacillen von 30—40 Tage alten Glycerin-



bouillonkulturen, zwischen Fließpapier getrocknet und in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung emulsiert, schützte gegen eine 103 Tage später vorgenommene intravenöse Injektion von 0,02 g eines virulenten bovinen Bacillus.

Dasselbe Resultat wurde auch mit einem abgeschwächten bovinen Bacillus erhalten, der gleichfalls intravenös in einer Dosis von 0,01 bis 0,02 g injiziert wurde. R. Koch und Schütz haben aus humanen Bacillen für veterinäre Zwecke einen Impfstoff hergestellt, der in Deutschland in Form einer physiologischen Kochsalzemulsion abgegeben wurde und den Namen Tauruman erhielt.

Der Gebrauch dieses Impfstoffes hatte keine neuen Vorteile und durch seine größere Virulenz noch größere Nachteile als der von Behring. Weber, Titze, Schütz und Holland haben festgestellt, daß ein Monat nach der Inokulation des „Tauruman“ alle Organe der geimpften Tiere für das Meerschweinchen virulent sind.

Ferner hat C. Titze beobachtet, daß Kühe intravenös gespritzte Taurumanbacillen mit der Milch ausscheiden. In einem Fall waren die Bacillen schon 24 Stunden später nachzuweisen, in einem anderen von der dritten Woche ab und bis zum 144. Tag. In einem weiteren erstreckte sich die Ausscheidung über 16 Monate. Es wurde auch beobachtet, daß nur die Milch einer einzigen Zitze Bacillen enthielt.

Außerdem ermunterten die von Weber und Titze am Reichsgesundheitsamt gemachten Versuche nicht zur praktischen Anwendung des Tauruman. Die im Alter von 3 Wochen geimpften Rinder hatten nach 9 Monaten jede Widerstandsfähigkeit gegen die intravenöse und subcutane Infektion verloren. Andere, die nach 5—8 Monaten durch Inhalieren geprüft und am 272. Tage geschlachtet wurden, zeigten tuberkulöse Bronchial- und Mediastinaldrüsen. Die einer Stallinfektion ausgesetzten Impflinge waren im allgemeinen wenig resistent, die durch infektiöse Fütterung geprüften etwas mehr. Die Taurumanimpfungen zeigen eine innerhalb 3 Jahren verschwindende Tuberkulinempfindlichkeit. Junge Kälber sterben nach der Impfung oft an der oben berichteten tödlichen Pneumonie.

### c) Andere Impftechniken bei Rindern mit Tuberkelbacillen humanen Ursprungs.

v. Baumgarten, später Lignières, haben vorgeschlagen, für die Einführung des Impfstoffes den intravenösen Weg durch den subcutanen zu ersetzen, um die Infektion der Gewebe zu lokalisieren. Nach den Versuchen von S. Arloing, Pearson, Weber und Titze und Vallée scheinen aber die Ergebnisse dann eher schlechter zu sein.

Dagegen ist Hutyra auf Grund einer Versuchsreihe an 10 Kälbern davon recht befriedigt; aber die Widerstandsfähigkeit gegen die Prüfungsinjektionen ist kurz (etwa 6 Monate). Behring berichtet, den subcutanen Weg mit Erfolg benützt zu haben, indem er in Öl fein emulsiertes Bovovaccin einspritzte, was er als „Taurovaccination“ bezeichnet hat.

Heymans (Gent) glaubte, Rinder durch subcutanes Einpflanzen eines permeablen Sackes aus Schilfrohr, der zweckmäßig gewählte und modifizierte humane Tuberkelbacillen enthielt, impfen zu können. Die belgische Regierung ernannte eine Kommission zur Prüfung der Methode (März 1908 bis Ende 1911).

Der Bericht dieser Kommission war eindeutig ungünstig. Er kam zu dem Schlusse, daß die so behandelten Tiere, welche den Proben des Zusammenwohnens oder der Fütterung unterworfen wurden, nicht vacciniert sind, und daß die Methode keinen praktischen Wert besitzt.

#### d) Methode von Klimmer.

Auf Grund der Veröffentlichungen von Friedmann und Moeller hat man auf den Gebrauch boviner oder humaner Bacillen, die durch aufeinanderfolgende Passagen durch den Organismus von Kaltblütern (Schildkröte, Krokodil, Blindschleiche, Karpfen, Salamander) modifiziert waren, Hoffnungen gesetzt. Es zeigte sich aber bald, daß humane oder bovine Bacillen, wenn überhaupt aus dem Kaltblüter wieder zu isolieren, nicht an Virulenz verloren haben. Die diesen Tieren eigenen Tuberkelbacillen besitzen keine Schutzwirkung für Säugetiere (Dieudonné, Weber und Tante).

Klimmer (Dresden) hat indessen unter dem Namen „Antiphymatol“ den Gebrauch eines Mischvaccins vorgeschlagen, das unter seiner Leitung von der Firma Hermann und Teisler in Dohna hergestellt wird.

Es besteht aus einem Gemisch:

1. von humanen Bacillen, die durch Erhitzen auf 52–53° für das Meer-schweinchen avirulent gemacht worden sind (Impfstoff TH),

2. von humanen Bacillen, die Klimmer durch aufeinanderfolgende Passagen daran gewöhnt haben will, in dem Organismus von Salamandern zu leben, und die für kein Säugetier mehr virulent und, wie versichert wird, keine banalen säurefesten Bacillen sein sollen (Impfstoff AT).

Die Injektion dieser beiden Impfstoffarten in die Vena jugularis hat niemals einen Unfall hervorgerufen. Indessen empfiehlt der Autor die subcutane Injektion. Er hat keine der Impfung folgenden lokalen oder allgemeinen Störungen beobachtet weder bei gesunden noch bei leicht infizierten Tieren. Die nach 2 Monaten erworbene Resistenz läßt am Ende des ersten Jahres nach.

Es scheint nicht, daß dieses Präparat, das besonders in Sachsen an einer gewissen Anzahl von Rindern mit wenig beweisenden Resultaten (Edelmann) ausprobiert wurde, wirksamer ist als die Behringsche Bovovaccination. Nach Krautstrunk und auch Eber ist es nicht empfehlenswert.

#### e) Impfversuche von S. Arloing mit humanen Bacillen in homogenen Kulturen.

S. Arloing ist es gelungen, Tuberkelbacillen verschiedenen Ursprunges in der Tiefe von flüssigen Nährböden zum Wachsen zu bringen, indem er diese dauernd oder mit Unterbrechungen schüttelte. Gewisse humane Bacillen, die unter diesen Bedingungen bei einer stufenweise von 37° bis auf 44° und selbst 46° gesteigerten Temperatur gehalten und häufig überimpft wurden, haben schließlich eine besondere und fixe Virulenz erworben. Unter die Haut oder in die Venen gespritzt oder in geeigneten Dosen verfüttert, schaffen sie nur selten folliculäre Läsionen und erzeugen bei kleinen Laboratoriumstieren eine im allgemeinen gutartige Infektion von septischem Charakter. In starken Dosen geben sie indessen zur Bildung von Tuberkeln Anlaß.

Die Toleranz der Rinder gegenüber diesem Mikroben ist im allgemeinen sehr groß, so daß er einen Impfstoff darstellen könnte. S. Arloing, dann sein

Sohn F. Arloing, haben ihn daher nicht nur zu Laboratoriumsexperimenten, sondern auch in mehreren landwirtschaftlichen Betrieben zu Impfversuchen benutzt. Man macht zwei intravenöse Injektionen in 3 bis 3½ monatlichem Abstände. Die Rinder müssen aber vorher auf Tuberkulin geprüft und gesund befunden sein.

Die Schutzimpfung verläuft ohne Zwischenfälle. Ihre praktischen Resultate sind schwer zu beurteilen; denn bis jetzt ist noch kein Experiment gemacht worden, das festgestellt hätte, welches die Resistenz der geimpften Tiere ist, die längere Zeit hindurch einer Stallinfektion ausgesetzt sind. Wir wissen daher auch nichts über die Dauer der Immunität.

S. Arloing hat gesehen, daß nach einer Prüfungsinjektion eines bovinen Virus 50% seiner geimpften Tiere keine Läsionen bei der Autopsie zeigten, 25% hatten umschriebene Drüsenläsionen und 25% verstreute Läsionen, während bei den Kontrollen das gleiche Virus eine generalisierte Tuberkulose bei 67 Tieren, Drüsenläsionen nur bei 27 hervorrief und 9 Tiere gesund blieben. In einer zu 81% tuberkulös versuchten Stallung in Bourges sollen 77% der geimpften Tiere der Infektion widerstanden haben.

#### f) Impfversuche mit aviären Bacillen.

M' Fadyean, Sheather, Edwards und Minett haben versucht, mit intravenösen Injektionen aviärer Bacillen gegen die Rindertuberkulose zu immunisieren. Sie haben Dosen von 10—50 mg aviärer Kultur zweimal in 45tägigem Abstand injiziert und Parallelversuche mit humanen Bacillen vorgenommen. Mit sehr seltenen Ausnahmen riefen diese Inokulationen keine Störungen hervor. Man injizierte das Prüfungsvirus dann unter die Haut. Die beobachteten Drüsen- und Eingeweideläsionen waren bei den mit dem humanen Bacillus geimpften Tieren geringer als bei den mit dem aviären Bacillus geimpften; aber selbst bei diesen war ein deutlicher Resistenzzustand vorhanden, wie sich aus dem Vergleich mit ungeimpften Kontrolltieren ergab. Nach M' Fadyean und seinen Mitarbeitern wäre der aviäre Bacillus für die Schutzimpfung junger Tiere geeigneter als der humane Bacillus, da Bacillen, die in den geimpften Organismen lebend bleiben und die mit der Milch ausgeschieden werden, für den Menschen keine Gefahr bedeuten. Indessen erscheint auch diese Methode nicht empfehlenswert im Hinblick auf die Gefahren, die sie für die Ansteckung der freilebenden Vögel und für das Geflügel bringt.

#### g) Impfversuche mit säurefesten Bacillen von Kaltblütern.

Seit 1897 hatte A. Moeller tuberkulöse Kranke mit Injektionen von Kulturen eines säurefesten Bacillus zu behandeln versucht, den er aus der Blindschleiche isoliert hatte und der bei einer Temperatur von 25° wächst und bei 37° abstirbt. Er schrieb diesem Bacillus immunisierende Eigenschaften für Kaninchen und Meerschweinchen zu. Aber seine „Blindschleichen vaccine“ hat, obwohl sie sofort in den Handel gebracht wurde, im Experiment keine Begründung gefunden.

Dasselbe war der Fall mit dem berüchtigten Heilmittel von Friedmann, dessen ungeheure und geschickte Reklame unlängst einer großen Anzahl von Klinikern aller Länder seine Ausprobierung auferlegt hat.

Friedmann hatte aus einer Wasserschildkröte des Berliner Aquariums einen säurefesten Bacillus isoliert, der nach seiner Versicherung für Warmblüter völlig avirulent war, und dessen Gebrauch er nicht nur als prophylaktischen Impfstoff, sondern auch als Heilmittel der menschlichen Tuberkulose vorschlug.

J. Orth sah, daß dieser Bacillus monate- und selbst jahrelang in dem Organismus des Meerschweinchens leben konnte und dort manchmal typische, aber abgeschwächte und mit der Gesundheit verträgliche Läsionen erzeugte. Die so geimpften Tiere schienen gegen die bovine und humane Tuberkulose resistenter geworden zu sein. Sie blieben länger am Leben als die Kontrolltiere. Kolle und Schloßberger dagegen versuchten vergeblich, mit dem Schildkrötenbacillus Meerschweinchen gegen die Menschen- oder Rindertuberkulose zu immunisieren. Alle Tiere, die 14 Tage bis 4 Monate nach ein- oder mehrmaliger subcutaner Injektion von 1–50 mg des Schildkrötenbacillus geprüft wurden, starben wie die Kontrollen an generalisierter Tuberkulose.

Ohne auf die sogenannten heilenden Eigenschaften des Heilmittels einzugehen, hat L. Rabinowitsch sich mit der Frage beschäftigt, ob dieses wenigstens unschädlich sei. Das Experiment zeigt, daß dem nicht so ist. Wenn auch Injektionen selbst großer Dosen für das Kaninchen unschädlich sind, so kommt es doch vor, daß beim Meerschweinchen charakteristische Läsionen entstehen.

Aus der Tatsache, daß die Friedmannschen Bacillen eine gewisse Virulenz besitzen und sich bei 37° und selbst bei 40° eben so gut wie bei 15° oder 20° entwickeln, scheint hervorzugehen, daß es sich nicht um eine Reinkultur säurefester Schildkrötenbacillen handelt, sondern daß auch humane Bacillen damit vermischt sind.

Im übrigen sind die von Friedmann behaupteten Tatsachen über die heilende Wirkung seines Bacillus auf die menschliche Tuberkulose von den Klinikern in Deutschland und den Vereinigten Staaten als unrichtig erkannt worden.

John I. Anderson und Arthur M. Stimson haben im Jahre 1914 einen offiziellen Bericht des Public Health Service in Washington veröffentlicht, dessen Schlüsse ebenso schwer wie eindeutig ungünstig sind. Ein anderer offizieller Bericht aus dem Jahre 1923 einer vom preußischen Landtag eingesetzten Prüfungskommission, die viele bedeutende Namen der deutschen Wissenschaft umfaßte, fiel nicht günstiger aus. Man hat also keine Veranlassung, dem Friedmannschen Bacillus, wenigstens was die prophylaktische Schutzimpfung betrifft, andere Eigenschaften zuzuschreiben als die, die wir von den anderen säurefesten Bacillen der Kaltblüter (Nattern, Schlangen, Fröschen, Salamandern, Fischen) und den säurefesten Saprophyten, den sogenannten Paratuberkelbacillen (Grasbacillus, Trompetenbacillus usw.) kennen.

Bruno Lange hat übrigens gezeigt, daß die mit Schildkrötenbacillen injizierten Meerschweinchen später nicht auf Tuberkulin reagieren und sich gegenüber der Injektion des humanen Tuberkulosevirus nicht resistenter zeigen als Kontrolltiere. Von 43 mit Trompeten- und Blindschleichenbacillen vorbehandelten Meerschweinchen widerstand keines der Prüfungsinjektion.

### h) Impfversuche mit sensibilisierten Bacillen.

H. Vallée und L. Guinard haben versucht, die von Besredka erfundene Methode der sensibilisierten Virus auf die Tuberkulose anzuwenden. Sie haben zu diesem Zwecke ein von Vallée in Alfort präpariertes Pferdeserum benutzt, das ein reichliches Präzipitat in Gegenwart des Kochschen Rohtuberkulins oder verschiedener Bacillenextrakte liefert. Dieses Präzipitat, meinten sie, müsse durch den Kontakt mit dem Serum modifiziertes Tuberkulin sein, denn es ist für das tuberkulöse Meerschweinchen fast unschädlich, und die infizierten Rinder vertragen schadlos beträchtliche Dosen bei intravenöser Injektion, ohne eine Tuberkulinreaktion zu geben. Wir wissen heute nach den von Calmette und Leon Massol veröffentlichten Versuchen, daß dieses Präzipitat in Wahrheit keine Spur von Tuberkulin einschließt, denn dieses bleibt unverändert in der nach Zentrifugieren überstehenden Flüssigkeit.

Fritz Meyer hat Bacillen mit dem antituberkulösen Serum von Ruppel und Rickmann behandelt, das vor dem Kriege die Fabrik in Höchst herstellte. Dieses Serum war stark agglutinierend und enthielt eine große Menge Antikörper.

Die so sensibilisierten Bacillen sollen für tuberkulöse Meerschweinchen etwa fünfmal weniger toxisch sein als dieselben nicht sensibilisierten Bacillen. Sie sollen gestatten, neuen Tieren eine derartige Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkuloseinfektion zu verleihen, daß diese sich 6—8mal langsamer als bei den Kontrollen entwickelt. Unter der Haut soll ihre Resorption selbst beim Menschen schnell vonstatten gehen.

F. Meyer hat versucht, diese sensibilisierten Bacillen in die Therapie der Tuberkulose einzuführen. Die Kranken erhielten davon in subcutaner Injektion fortschreitend steigende Dosen. Wir entbehren genügend ausgedehnter experimenteller Unterlagen, um über den Wert dieser Methode urteilen zu können. Die zahlreichen Versuche mit sensibilisierten Tuberkelbacillen, die Calmette und Guérin mit verschiedenen an Antikörpern besonders reichen Seren ausführten, haben immer negative Resultate gegeben. Die sensibilisierten Bacillen machten die Tiere oft sogar schneller und schwerer tuberkulös als die Kontrollen, selbst bei der so milden konjunktivalen Infektion.

### i) Impfversuche mit Emulsionen tuberkulöser Lymphdrüsen.

A. Rodet und Garnier haben als erste 1903 die Idee gehabt nachzuforschen, ob gewisse Organe tuberkulöser Tiere, besonders die Lymphdrüsen, nicht bessere prophylaktische Eigenschaften gegenüber der experimentellen Tuberkulose besäßen als die Bacillen selber oder die aus ihnen hergestellten Stoffe. Sie benutzten zu ihren Versuchen Emulsionen noch nicht verkäster Lymphdrüsen vom Meerschweinchen, die mehrere Tage lang unter Thymol aufgehoben wurden. Die Resultate waren völlig negativ.

Später nahmen Livierato, dann Bartel und Neumann, das Studium dieser Frage wieder auf. Nach diesen Forschern halten die Lymphdrüsen die Tuberkelbacillen nicht nur nach Art eines Filters zurück, sondern üben auf sie eine in gewisser Weise spezifische Wirkung aus, indem sie ihre Virulenz modifizieren.

Bartel schreibt diese Eigenschaft besonders den Lymphocyten, und zwar hauptsächlich den der Mesenterialdrüsen zu. Neumann und Wittgenstein

meinen, daß sie gleichfalls von den Geweben gewisser anderer Organe geteilt wird, besonders von Milz, Leber und Ovarium, während die Lungen und das Blut inaktiv sind.

Trudeau und Krause versuchten prophylaktisch Meerschweinchen mit filtrierten Emulsionen tuberkulöser, unverkäster Lymphdrüsen vom Meerschweinchen und Menschen zu behandeln. In beiden Versuchsreihen zeigten die Tiere keine deutlich erkennbare Resistenz gegen die Probeinjektion.

Fontes hat in bestimmten Proportionen Bacillen in Emulsionen tuberkulöser und normaler Drüsen macerieren lassen. Nach Aufenthalt im Brutschrank zählte er die bacillären Elemente in verschiedenen Zeitabständen bis nach 120 Stunden und fand eine kleinere Zahl in der Emulsion tuberkulöser Drüsen als in der Emulsion gesunder Drüsen. Calmette aber hat sich überzeugen können, daß diese Interpretation irrtümlich ist, da der Drüsensaft tuberkulöser Tiere die Bacillen agglutiniert, was der normale Drüsensaft nicht tut.

### k) Methode von Bruschetti (Genua).

Bruschetti versuchte Meerschweinchen und Kaninchen zu immunisieren, um ein Serum zur Behandlung der menschlichen Tuberkulose herzustellen.

Der Impfstoff wurde auf die folgende Weise hergestellt:

Virulente Bacillen von einer Kultur auf Kartoffeln werden sorgfältig mit Quarzpulver und Chloroform emulsiert, durch Watte filtriert, 12—18 Stunden bei 40° in einem Wasserbade gehalten, auf einem Filter angesammelt, schnell getrocknet, in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, dann in die Pleurahöhle von Kaninchen injiziert, die vorher eine Injektion von Aleuronat oder Mellins' Food (Bananenmehl) empfangen haben. Nach 12 Stunden injiziert man eine neue Dosis von Aleuronat oder Mellins' Food, und nach weiteren 12 Stunden wird das Tier geopfert. Das aseptisch entnommene Exsudat wird lange mit Quarzpulver und physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig zerrieben, einige Tropfen Chloroform zugesetzt und die Flüssigkeit 24 Stunden bei 37° gehalten und dann zentrifugiert. Die erhaltene Flüssigkeit wird nach Sterilitätskontrolle in einer Dosis von 1 ccm pro Kilogramm subcutan und 0,1 ccm pro Kilogramm intravenös injiziert.

Die so behandelten Tiere sollen sich nach dem Autor widerstandsfähiger als die Kontrollen gegen die Prüfungsinjektion verhalten.

### l) Impfversuche von H. Vallée (Alfort) mit Bacillen equinen Ursprunges in nicht resorbierbarem Hüllmittel.

Vallée ging von den Anschauungen aus, die Calmette durch seine Arbeiten aus dem Jahre 1906 und 1907 begründet hatte, und die von Finzi und Römer (1908) bestätigt wurden, daß nämlich die Tuberkuloseimmunität die Folge einer fortbestehenden bacillären Infektion ist.

Er hatte nun den Gedanken, zur Schutzimpfung einen für das Kaninchen und das Meerschweinchen wenig virulenten Bacillus equinen Ursprunges zu benutzen, der seit mehreren Jahren in der Sammlung des Pasteurinstitutes unterhalten wurde. Er war dem aviären Typus verwandt.

Um diesen equinen Bacillus für die Leukocyten weniger angreifbar zu machen und damit sein längeres Bestehen im tierischen Organismus zu sichern,

emulsierte Vallée die Kultur in Vaselineöl, das Talc oder Porphyrsandstein in Suspension enthielt.

Calmette und Guérin hatten ehemals eine ähnliche Idee. Während mehrerer Jahre, bis Ende 1921, versuchten sie ihren BCG gegen die zerstörende Wirkung cellulärer Elemente zu schützen, indem sie ihn durch Vakuumwirkung in die Poren einer kleinen Bimssteinperle eindringen ließen, die dann mit einem zu diesem Zweck besonders konstruierten Trokart in die Wamme junger Kälber eingeführt wurde. Diese Technik wurde dann wieder verlassen, weil andere Versuche zeigten, daß Tuberkuloseimmunität nur dann eintritt, wenn die Impfbacillen im ganzen lymphatischen System des Organismus zerstreut sind und nicht lokalisiert bleiben.

Mit 10–50 mg equiner in dem nicht resorbierbaren Hüllmittel emulsierteter Bacillen machte Vallée mehrere Versuchsreihen an jungen Rindern und inokulierte gleichzeitig Kontrolltiere mit denselben Bacillennengen ohne das nicht resorbierbare Hüllmittel. Einige der Tiere in jeder Serie wurden 6 Monate später teils durch Kontakt mit tuberkulösen Tieren, teils durch intravenöse Injektion virulenter Bacillen geprüft. Es zeigte sich, daß, während die Rinder ohne das nicht resorbierbare Hüllmittel schon jede Widerstandsfähigkeit gegen Prüfungsinjektionen verloren hatten, die Tiere, die das Hüllmittel erhalten hatten, in gutem Gesundheitszustand blieben und, als man sie nach mehr als einem Jahre opferte, nur unauffällige Drüsenläsionen zeigten, in denen man durch die Impfung von Meerschweinchen die virulenten Prüfungsbacillen nachwies.

Praktische Anwendungsversuche dieser Methode wurden mit Unterstützung der Gesellschaft für praktische Tiermedizin in einer landwirtschaftlichen Unternehmung seit 1924 ausgeführt. Da die Resultate nicht nach Wunsch ausfielen, wurde im Januar 1926 beschlossen, in Alfort selbst neue Versuche zu machen.

#### m) Arbeiten von K. Shiga (Tokio) und anderen japanischen Forschern über die Tuberkuloseschutzimpfung.

Als Shiga im Jahre 1913 im Laboratorium von Ehrlich arbeitete, studierte er die Wirkung einer großen Anzahl chemischer Verbindungen auf den Tuberkelbacillus und auf die Entwicklung der experimentellen Tuberkulose. Verschiedene Anilinfarbstoffe und eine Salvarsankupferverbindung wurden zu therapeutischen Versuchen am Meerschweinchen und Menschen benutzt. Gleichzeitig suchte Shiga eine Rasse von wenig virulenten und im Organismus leicht resorbierbaren Tuberkelbacillen zu erhalten. Er züchtete einen Stamm in Glycerinbouillons, die steigende Mengen von Trypaflavin (3,6-Diamino-, 10-Methylacridiniumchlorid) oder Neutralrot enthielten, Substanzen, die auf Kulturen stark hemmend wirken.

Die so nach 18 Generationen erhaltene Bacillennasse verträgt Trypaflavin 1 : 8000. Sie ist für das Meerschweinchen bei Injektion von 2 mg in die Vene oder 1 mg ins Peritoneum schwach virulent. Sensibilisiert man nun noch diesen Bacillus mit dem Serum eines zur Erhaltung von Antikörpern präparierten Tieres, so wird er vom Meerschweinchen in der Dosis von 1 mg ins Peritoneum oder in die Vene völlig ertragen. Er hat einen großen Teil seiner Säurefestigkeit verloren und ist leicht resorbierbar geworden. K. Shiga

hat diesen Stamm und einen anderen, den er gegen Erythrosin resistent gemacht hatte, anfangs zur Behandlung tuberkulös infizierter Meerschweinchen benützt. Später stellte er mit ihm ein sensibilisierendes Serum her, das zur Bereitung eines Serovaccins für die Tuberkulose-therapie diente. Er meint, daß dieses Serovaccin, wenn es auch nicht erlaubt, die prophylaktische Schutzimpfung zu verwirklichen, wenigstens dazu nützt, eine Sklerose der Tuberkuloseherde hervorzurufen, die Heilung der Kranken zu begünstigen und die Ausdehnung latenter Läsionen zu verhindern.

Neuerdings haben R. Arima, K. Aoyama und J. Ohnawa (Osaka) die Säurefestigkeit des Tuberkelbacillus dadurch zu unterdrücken versucht, daß sie einen Bacillus humanus auf Nährböden züchteten, denen ein Saponin-extrakt von *Sapindus mucoroides japonica* zugesetzt war, welcher die Bildung von Fetten und Wachsen verhindert. Die Virulenz des Bacillus schwächt sich unter diesen Bedingungen stufenweise ab, und wenn er durch Säuren entfärbbar geworden, ist er leicht resorbierbar.

Dem Kaninchen in Dosen von 1–5 mg in die Venen gespritzt, ruft er nach einer Woche keine bemerkbare Läsion hervor. Nach Injektion von 10–100 mg findet man einige kleine Tuberkel in der Lunge, in den anderen Organen nichts. Nach Ablauf von 3 Wochen erscheinen die Lungentuberkel fibrocirrhotisch und deutlich vom gesunden Gewebe abgegrenzt.

Beim Meerschweinchen rufen 10 mg Saponinbacillen nach einer Woche ein Geschwür an der Inokulationsstelle mit Gewebszerstörung und Drüsenschwellung hervor.

Die Immunisierungsversuche am Meerschweinchen bestanden im allgemeinen in 3 Injektionen in zweiwöchentlichen Abständen von Dosen zwischen 0,002 und 1,0 mg im Maximum. Die Prüfungsinjektion wurde 5 Wochen nach Beendigung der Immunisierung mit 0,001 mg eines virulenten humanen Stammes vorgenommen. Von 21 geimpften Tieren, die nach 5, 10 und 21 Wochen geopfert wurden, waren 7 gesund und die 14 anderen Träger wenig ausgedehnter Läsionen.

Andere Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen gaben ähnliche Resultate, die die Autoren genügend fanden, um Impfversuche mit ihrem Impfstoff AO am Menschen zu rechtfertigen. Sie behaupten, deutliche Besserungen des Allgemeinzustandes und in vielen Fällen einen Stillstand der Krankheit beobachtet zu haben.

#### n) Impfversuche mit dem „Alpha“-Bacterium von J. Ferran (Barcelona).

J. Ferran, dessen Arbeiten über die Choleraschutzimpfung sehr bekannt und mit Recht geschätzt sind, hat über die Natur des Tuberkulosevirus sehr persönliche Ansichten. Er ist der Meinung, daß der Tuberkelbacillus durch plötzliche Mutation von einem nichtsäurefesten saprophytischen Bacterium intestinalen Ursprunges abstammt, das dem *Bacterium coli* ähnelt und das er „Alphabacterium“ genannt hat.

Für Ferran ist dieses Alphabacterium das wahre Agens der spontanen oder natürlichen Tuberkulose, während der Kochsche Bacillus nur bei der künstlich hervorgerufenen oder Inokulationstuberkulose eine Rolle spiele. Aber das Alphabacterium sei imstande, sich im tierischen oder menschlichen



Organismus in den echten Tuberkelbacillus umzuwandeln unter Bedingungen und Einflüssen, die uns entgehen. Solange es das nichtsäurefesteste Alpha-bakterium bleibt, ist es außerstande, von selbst tuberkulöse Läsionen zu erzeugen, aber es kann entzündliche Läsionen auslösen. Seine Unschädlichkeit solle es erlauben, es als Impfstoff zu benutzen. Jedoch nach J. Ferran „schützt es die Tiere weder gegen die Wirkung der Lipoidtoxine des virulenten Tuberkelbacillus noch gegen die der tuberkulösen Gewebe oder des käsigen Drüseneiters.“ Es soll nur gegen die prä-tuberkulöse Phase der bacillären Infektion immunisieren und die perituberkulösen Entzündungen günstig beeinflussen.

Seit 1919 ist dieses eine halbe Stunde tyndallisierte Antialphavaccin in Spanien und Argentinien tausenden Menschen aller Lebensalter, aller sozialen Schichten ohne Rücksicht auf ihren Gesundheits- oder Krankheitszustand injiziert worden. Es wurde selbst in therapeutischen Absichten bei Leuten, die an den verschiedensten nicht tuberkulösen Krankheiten litten, angewendet.

Aus diesen Inokulationen, die besonders in großer Zahl von Juan F. Vaccarezza in einem Hospital in Buenos-Aires an Kindern von 3 Monaten bis 2 Jahren vorgenommen wurden, kann man schließen, daß sie ungefährlich sind. Es ist aber unmöglich, sich eine selbst nur annähernde Vorstellung von ihrer Schutzwirkung gegen die Tuberkuloseansteckung zu machen, weil sie in einem Milieu ausgeführt wurden, wo diese Ansteckung sehr selten ist.

Calmette und Massol haben im Jahre 1913 einige Experimente mit Kulturen machen können, die J. Ferran ihnen in verbindlicher Weise geschickt hatte. Es war ihnen nicht möglich, nach der ihnen angezeigten Technik Alpha-bakterien durch aufeinander folgende Meerschweinchenpassagen in Tuberkelbacillen umzuformen. Tiere, die wiederholte Injektionen dieser nicht säurefesten atoxischen Bakterien erhalten hatten, reagierten nicht auf Tuberkulin. Ihr Serum lieferte wohl den injizierten Bakterien entsprechende Antikörper, es gab aber keine Komplementbindungsreaktion mit den tuberkulösen Antigenen.

Es scheint nicht, daß J. Ferran selbst noch irgendein anderer Bakteriologe bis jetzt den experimentellen Beweis für die Umformung *in vivo* des Alpha-bakterium in den Tuberkelbacillus beigebracht hat. Ebensowenig ist das Schutzvermögen dieses Bakteriums gegenüber der spontanen oder künstlich erzeugten Tuberkuloseinfektion bewiesen.

#### **o) Impfversuche an Tieren und Kindern durch Inokulation lebender und virulenter Bacillen.**

Vielleicht unter dem Einfluß der von Römer ausgesprochenen Idee, die durch Calmettes Forschungen völlig widerlegt ist, daß die immunisierende Fähigkeit eines Bacillus um so größer, je virulenter er ist, und auf Grund von Untersuchungen über die Wirkungen wiederholter Injektionen kleiner Dosen virulenter Mikroben haben Webb und Williams versucht, Kaninchen und Meerschweinchen gegen den Milzbrand und gegen die Tuberkulose mit diesem Verfahren zu immunisieren. Diese Forscher haben ein Meerschweinchen, dem sie fortschreitend mit einigen Einheiten anfangend insgesamt 141 000 Tuberkelbacillen injiziert hatten, 9 Monate lang am Leben erhalten. Das Tier reagierte

nicht auf Tuberkulin und zeigte keine Spur von tuberkulösen Läsionen. Gilbert und Forster, dann Lieb haben dieselbe Feststellung bei 2 Affen und bei Kaninchen gemacht.

Webb und Williams haben auch 2 drei Jahre bzw. 3 Monate alte Kinder tuberkulöser Eltern durch Injektionen steigender Bacillenmengen (1 bis 150 Bacillen) in 8tägigen Abständen zu immunisieren versucht.

Diese Kinder, die vor dem Experiment nicht auf Tuberkulin reagierten, blieben auch nach dieser Serie von Inokulationen in anergischem Zustand.

Ein wenig später (1914) haben Webb und Gilbert über ein anderes Kind berichtet, das in 7tägigen Abständen hintereinander 2, 3, 5, 7, 10 und 12 Bacillen erhalten hatte. 6 Wochen nach der ersten Inokulation hatte sich ein kleines Knötchen an der Inokulationsstelle gebildet und 2 andere Knötchen erschienen nach 10 Tagen. Man fand darin zahlreiche Tuberkelbacillen. Später entstand eine Schwellung der Achseldrüsen. Diese wurden entfernt und das Kind blieb anscheinend in guter Gesundheit. Jedoch war bei ihm die Kuti-reaktion positiv. Weitere Beobachtungen an diesem Kinde liegen nicht vor.

L. Bruyant hat in Calmettes Laboratorium diese Immunisierungsmethode nachgeprüft und sich besonders mit der Frage beschäftigt, ob es vorzuziehen sei, während mehr oder weniger langer Zeit eine sehr kleine Anzahl von Bacillen, 4—10 zum Beispiel, zu injizieren, oder von einigen Einheiten ausgehend, allmählich die Dosen zu steigern. Es zeigte sich, daß weder die eine noch die andere Behandlungsweise die Tiere instandsetzt, die sehr virulenten Bacillen auszuschleiden oder zu resorbieren. Die aufeinanderfolgenden Dosen, so klein sie auch sein mögen, häufen sich im Organismus an und schaffen dort zwar nicht eine akute Infektion, aber Widerstandsläsionen, die durch eine fettig-skleröse hypertrophische Degeneration der Leber und der Milz ohne unterscheidbare Tuberkel charakterisiert sind.

Wenn man sich aber darauf beschränkt, Meerschweinchen einmal oder zweimal im Abstände von einigen Wochen höchstens 4 Bacillen (ein Zehnmillionstel Milligramm, im frischen Zustand gewogen, getrocknet und in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung emulsiert) zu injizieren, so stellt man fest, daß diese Tiere in der Folge keine Drüenschwellung in der Nachbarschaft der Inokulationsstelle zeigen und in gutem Gesundheitszustande bleiben. Wenn man sie nach 12 oder 18 Monaten opfert, so findet man bei einigen unter ihnen diskrete tuberkulöse Läsionen, meist in der Leber oder den Mediastinaldrüsen, die das regelmäßige Funktionieren der Organe nicht behindern, oft von einer fibrösen Schicht eingekapselt sind und völlig den Läsionen ähneln, die man bei den Kindern findet, welche mit gutartiger Tuberkulose infiziert an einer interkurrenten Krankheit zugrunde gehen. Sie stellen ziemlich genau jene latente Tuberkuloseinfektion dar, der so viele Forscher — mit Unrecht, wie wir heute wissen — eine wesentliche Rolle in dem Schutze gegen Reinfektionen zugeschrieben haben. Das ist auch der Schluß, zu dem ähnliche später ausgeführte Untersuchungen von Lawrason Brown, F. H. Heise und P. A. Petroff geführt haben.

Kürzlich hat Selters Impfversuche mitgeteilt, die er ebenfalls mit lebenden Bacillen an 9 Kindern ausgeführt hat. Er hat diese mit Dosen zwischen 10 und 10 000 Bacillen des virulenten humanen Typus geimpft. Starke Dosen riefen

eitrige Knötchen hervor, aber sehr kleine Dosen schienen gut vertragen zu werden. Bei allen Kindern wird die Tuberkulinreaktion positiv, was Selter zur Erzeugung der Immunität als unentbehrlich ansieht. Ihr Allgemeinzustand blieb befriedigend. Jedoch starb eines von ihnen 3 Monate nach der Inokulation an einer Pneumonie. Seine Autopsie zeigte einen tuberkulösen Fistelgang an der Impfstelle. Ein mit den Bronchialdrüsen des Kindes geimpftes Meerschweinchen starb nach  $3\frac{1}{2}$  Monaten, ohne daß sich an ihm tuberkulöse Veränderungen nachweisen ließen. Ein anderes Tier, das mit den Leistenröhren aus der Nachbarschaft der Impfstelle injiziert war, wurde nach  $3\frac{1}{2}$  Monaten getötet und zeigte deutliche Organtuberkulose. Selter selbst hält das Verfahren für die Praxis noch nicht reif. Er meint aber, daß es für eine beschränkte Zahl von besonders gefährdeten Kindern in Frage käme.

Er hat für seine Versuche eine Mischung lebender intakter Bacillen und bacillären sog. lebenden Protoplasmas benützt, das er durch Zerreiben der Bacillen erhält. Er bezeichnet dieses Präparat mit dem Namen Vitaltuberkulin.

A. Moeller hat kürzlich Versuche mitgeteilt, in denen er Erwachsenen mit offener oder geschlossener Tuberkulose oder Tuberkulosegefährdeten 100 000 lebende vollvirulente Tuberkelbacillen etwa alle 14 Tage in die scarifizierte Haut einreibt. Es trat bei seinen 15 Fällen weder Fieber noch irgendeine lokale Schädigung noch eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen auf, dagegen ließ sich eine Besserung des Allgemeinbefindens und des Lungenbefundes feststellen. Moeller will seine Versuche auch auf Säuglinge ausdehnen.

In derselben Richtung bewegen sich Versuche von W. Böhm e, der Kälbern zwischen dem 6. und 10. Tage nach ihrer Geburt an einer rasierten Hautstelle des Halses 0,5 mg einer durch Verweilen in Kochsalzlösung in bestimmter Weise abgeschwächten Tuberkelbacillenkultur intracutan injiziert. Die Schutzimpfung soll nach 8 Wochen und dann alljährlich wiederholt werden. Die Versuche werden nur als Vorversuche betrachtet.

Moeller und Böhm e gehen von der Vorstellung aus, daß die Haut ein besonders stark immunisatorisch wirkendes Organ sei und daß sie die Virulenz der Bacillen erheblich abschwäche.

Man kann sich schwer vorstellen, daß diese Methoden, die virulente bacilläre Elemente zur Schutzimpfung benutzen, sei es auch nur in der Dosis einiger Einheiten, jemals die geringsten Aussichten haben, in die Praxis einzutreten; denn die so infizierten und nicht vaccinierten Wesen bleiben unter der dauernden Drohung einer tuberkulösen Generalisation, die durch die langsame Verkäsung eines Tuberkels erfolgen kann.

Zitieren wir endlich die Impfversuche, die kürzlich von A. Borrel, L. Boez und A. de Coulon am Meerschweinchen mit einem Stamm BB (aus der Sammlung des Pasteurinstitutes) unternommen wurden, der in intrakardialer Injektion von 2 mg gut vertragen wurde. Er erzeugt nur unauffällige Läsionen und verleiht den Tieren eine merkliche Resistenz gegen virulente Prüfungsinokulationen. Indessen erliegen schließlich alle Tiere früher oder später der Tuberkuloseinfektion.

## B. Der „BCG“<sup>1</sup>. Sein experimentelles Studium.

### I. Einige Betrachtungen über den Mechanismus der Tuberkuloseinfektion im Kindesalter.

In einer Rede auf dem Kongreß in Kassel am 26. September 1903 hatte v. Behring die Anschauung geäußert, daß die Lungentuberkulose des Erwachsenen nicht auf dem Wege einer Infektion durch die Luftwege erworben werde, sondern ihren Ursprung im Verdauungskanal habe und fast immer von einer im Kindesalter erfolgten Darminfektion herrühre. Diese Behauptung stand im Gegensatz zu den allgemein anerkannten Ansichten, und nur wenige Ärzte schenkten ihr Glauben. Als sie im nächsten Jahre in der Berliner Gesellschaft für innere Medizin wiederholt wurde, erfuhr sie von seiten hervorragender Kliniker wie B. Fraenkel und Baginski heftigen Widerspruch. Nur das Experiment konnte Klarheit schaffen.

Schon zu dieser Zeit hatten Calmette und Guérin sich mit dem Studium dieser Frage befaßt. Sie benutzten zu ihren Versuchen über die stomachale Infizierbarkeit von Ziegen und Rindern nicht mehr Organbreie tuberkulöser Rinder, wie es Chauveau im Jahre 1887 getan hatte, sondern Kulturen boviner, humaner und aviärer Tuberkelbacillen. Bei jungen Ziegen wurde die Infektion in der Weise realisiert, daß man die Tiere an den künstlich infizierten Eutern von Muttertieren saugen ließ.

Diese im Jahre 1905 und 1906 veröffentlichten Versuche bewiesen, daß bei erwachsenen Tieren, die zweckmäßig emulsierten Tuberkelbacillen einer Kultur die Darmschleimhaut mit den Chylusbestandteilen durchqueren und von den mesenterialen Lymphdrüsen nur sehr unvollkommen zurückgehalten werden. Die Lymphdrüsen junger und erwachsener Tiere unterscheiden sich prinzipiell von einander. Calmette und Guérin beschrieben, wie bei jungen Tieren die Follikel und Markstränge so eng aneinandergedreht liegen, daß zwischen ihnen kein Spielraum für das gefäßführende Interstitium bleibt. Das kavernöse Gewebe am Hilus ist kaum ausgebildet. Das ganze Gewebe ist mit Lymphocyten vollgestopft.

Im Gegensatz zu diesem Bilde beobachteten diese Autoren regelmäßig in ihren Schnittpräparaten von Lymphdrüsen Erwachsener, wie in der Rindenschicht die Follikel weiter auseinander, durch fibröse Schichten getrennt liegen und dem kavernösen Teil eine viel größere Ausdehnung zukommt. Das interfollikuläre Gewebe ist locker, weitmaschig, von ausgedehnten kanalartigen Sinus durchzogen, die so weit sind, daß sie dem Durchgang von Lymphocyten niemals einen mechanischen Widerstand entgegensetzen könnten.

Bedenkt man, daß diese Strukturunterschiede auch für die peribronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen gelten, so wird verständlich, daß die Lymphe, die den Lymphdrüsen durch die Vasa afferentia bis zur Rindenschicht zugeführt wird, beim jungen Tiere oder beim Kinde langsamer zirkuliert, dabei besser filtriert wird und sich weitgehender von Mikroorganismen, namentlich von Tuberkelbacillen entledigen kann, als dies bei der anderen anatomischen Struktur der erwachsenen Lymphdrüsen der Fall sein kann<sup>2</sup>. In der Tat stellen die

<sup>1</sup> Bacille bilié Calmette-Guérin.

<sup>2</sup> C. Weigert war schon bei seinen vergleichenden Untersuchungen der Läsionen des lymphatischen Systems bei Kindern und Erwachsenen zu dem Schlusse gekommen,

Lymphdrüsen des Erwachsenen durch ihren lockeren Bau ein nur sehr unvollkommenes Filter dar, durch das die Bacillen ohne Schwierigkeit zum Hilus und bis in die Vasa efferentia verschleppt werden.

Die Tuberkelbacillen, die mit dem Chylus in die Chyluswege des Darmes eingedrungen sind, überschreiten beim Erwachsenen also sehr leicht die Schranke der Mesenterialdrüsen. Bei dieser Passage sind sie in polynukleäre Leukocyten eingeschlossen und gelangen so mit der Lymphe via ductus thoracicus ins rechte Herz und von da ins Capillarnetz der Lunge. In den Lungencapillaren, die in dem äußerst dichten Stroma der Alveolenwände eingeschlossen sind, bleiben die Mikroorganismen wie in einem Bakterienfilter stecken und geben hier zu tuberkulösen Granulationen Anlaß.

Wenn aber bei jungen Individuen die zuerst in den mesenterialen Lymphdrüsen aufgehaltenen Tuberkelbacillen sehr zahlreich und virulent sind, so können sie sekundär durch Verkäsung in die Vasa efferentia einbrechen und von da, wie oben beschrieben wurde, bis in die Lungen gelangen. Beim Jugendlichen bilden aber die schlaffen Capillaren der Lunge ein weit weniger wirksames Filter als beim Erwachsenen, so daß Bacillen in den großen Kreislauf und damit auch in andere Organe gelangen können. Sie bleiben dann vor allem in solchen Organen hängen, deren Capillaren durch ein dichtes, straffes Gewebe eingeschlossen sind. Auf diese Art erklären sich die Autoren die im Kindesalter überwiegende Lokalisation der Tuberkulose in Gelenken, Knochen und Meningen.

In allen Fällen, bei Kindern wie bei Erwachsenen, setzt das Aufbrechen eines verkästen Tuberkels Bacillen in Freiheit, die entweder nach außen entleert oder von den Leukocyten aufgenommen zu den regionären Lymphdrüsen verschleppt werden. Hier bleiben sie entweder liegen oder die Verschleppung geht weiter via ductus thoracicus und rechtes Herz wieder zurück zur Lunge. Dieser Vorgang wurde von den Autoren in besonders augenscheinlicher Weise bei erwachsenen oral infizierten Ziegen beobachtet.

So wären die aufeinanderfolgenden Schübe tuberkulöser Aussaat zu erklären, die sich fast immer an käsige Prozesse anschließen. Man denke nur an die Fälle kaverner Phthise, bei denen in der ganzen Lunge tuberkulöse Herde aller Entwicklungsstufen anzutreffen sind. Zweifellos entspricht jedes dieser Stadien einer Reinfektion hervorgerufen durch Bacillen, die vom Ductus thoracicus neuerdings in das venöse Blut eingeschwemmt worden sind. Ein Teil dieser Bacillen ist wohl auf eine durch Verschlucken bacillenhaltigen Sputums entstandene intestinale Reinfektion zurückzuführen.

Da der Darm durch diese Überlegung als Haupteintrittspforte der Tuberkuloseinfektion erscheint, so lag es nahe, auch Versuche zur Vaccination gegen Tuberkulose enteral vorzunehmen. Der Gedanke, auf diesem Wege immunbiologisch wirksame Stoffe in den Körper zu bringen, erschien um so aussichtsreicher, als Römer, Behring und Ehrlich gezeigt hatten, daß der Darm im Säuglingsalter für Toxine und Antitoxine leicht durchgänglich ist. Calmette hatte 1895 beobachtet, daß Kobragift nur bei jungen Tieren vom Darm aus seine tödliche Wirkung entfaltet, während bei erwachsenen Tieren vielfach größere Dosen ohne Wirkung bleiben. Disse hat für diese besondere

---

daß bei Kindern der Tuberkelbacillus viel leichter in die lymphatischen Organe der Darm-schleimhaut eindringt als bei Erwachsenen. Das gleiche Phänomen wird auch für das Lymphsystem der Bronchen, Lungen, Mundhöhle und wahrscheinlich der Haut beobachtet.

Durchlässigkeit auch eine anatomische Grundlage beschrieben: Das eigentliche Darmepithel soll erst einige Tage nach der Geburt zur Ausbildung kommen.

So begründeten sich die Versuche, enteral und in den ersten Lebenstagen bacilläre Impfstoffe zur Anwendung zu bringen, durch die besondere Permeabilität, die der Darmschleimhaut unter diesen Bedingungen eigen ist und ferner durch die große Wirksamkeit, die dem Lymphfilter in diesem Alter zukommt und die eine Gewähr dafür bietet, daß die durch die Darmwand erfolgende Bacilleninvasion auf die Lymphdrüsen beschränkt bleibt.

## II. Experimente zur Immunisierung junger Rinder gegen die Infektion mit Tuberkelbacillen.

### Erste Demonstration der schützenden Bedeutung einer leichten erstmaligen Infektion gegen Reinfektionen.

Bei ihren ersten Versuchen, junge Rinder per os zu immunisieren (1906) hatten Calmette und Guérin folgende wichtige Feststellung gemacht, die für ihre weiteren Forschungen den Weg wiesen:

1. Ein Tier, dem mit einer einzigen Mahlzeit eine kleine Menge fein verteilter virulenter Tuberkelbacillen beigebracht wird, erkrankt unter allen Umständen an einer Tuberkulose, die auf die Lungen oder auf die Lymphdrüsen beschränkt sein oder beide gleichzeitig befallen kann. Das Tier reagiert 1 oder 2 Monate, manchmal auch länger, auf Tuberkulin und kann unter Umständen wieder gesund werden.

2. Die so geheilten Tiere können nicht mehr, zum mindesten während einer gewissen Zeit, reinfiziert werden, selbst wenn man ihnen erheblich größere Mengen virulenter Bacillen eingibt. Sie sind also vacciniert.

3. Im Gegensatz dazu heilen Tiere, die man zwei oder mehreren kurz nacheinanderfolgenden Reinfektionen durch den Magen-Darmkanal unterwirft, niemals aus; ihre Läsionen verschlimmern sich und schreiten rasch zur Verkäsung fort.

„Diese Tatsachen“, fügten die Autoren hinzu, „erklären, warum die in den Schlachthäusern getöteten Rinder und die durch einen Unfall gestorbenen Menschen so oft bei der Autopsie anatomische Veränderungen abgelaufener Tuberkulose zeigen. Diese Menschen und Rinder haben sich wohl nur geringfügig infiziert, und Infektion und Reinfektion müssen dabei in so großen Zeitintervallen erfolgt sein, daß die durch die Erstinfektion gesetzten Läsionen schon ausgeheilt waren und der Träger infolgedessen von der Reinfektion in einem Zustande erhöhter Resistenz (Vaccination) betroffen wurde.“

„Eine große Zahl anderer Menschen und Rinder dagegen sind tuberkulös geworden und geblieben, weil sie eine Reihe aufeinanderfolgender Reinfektionen durchgemacht haben, bevor ihre durch die Erstinfektion erzeugten Läsionen ausgeheilt waren.“

Diese Erfahrungen — die in der Folge von Calmette selber, dann von Römer (1908—1909) am Hammel und Meerschweinchen und gleichzeitig von R. Kraus und Groß, R. Kraus und Volk am Affen in einer großen Zahl von Versuchen bestätigt wurden — zeigten zum ersten Male, daß eine einzige wenig intensive tuberkulöse Ansteckung im allgemeinen

eine Infektion bedingt, die gutartig bleibt und eine deutliche Resistenz gegen nachfolgende Reinfektionen verleiht.

Die klinischen Beobachtungen Marfans aus dem Jahre 1886 waren so experimentell bestätigt. Das Überstehen einer leichten tuberkulösen Erkrankung oder mit anderen Worten die Anwesenheit einiger wenig virulenter Bacillen im Organismus schien der beste Schutz gegen eine fortschreitende Tuberkulose zu sein.

Von nun an waren Calmettes Bestrebungen darauf gerichtet, die anti-tuberkulöse Immunität dadurch zu erreichen, daß lebende, aber ihrer Virulenz beraubte Tuberkelbacillen durch die natürliche Eintrittspforte der spontanen Infektion, d. h. durch den Darmtraktus in das Lymphsystem eingeführt werden.

Für die Wahl des Impfstoffes kam die Verwendung virulenter Bacillen in äußerst kleinen Mengen, so wie Webb und Williams es versucht haben, nicht in Frage. Denn die Empfindlichkeit der Menschen für die Tuberkuloseinfektion ist je nach Konstitution, Rasse, Alter und Lebensbedingungen zu schwankend, als daß man nicht hier und da eine tödliche Infektion zu befürchten hätte.

In einer Mitteilung an die Akademie der Wissenschaften (28. Dezember 1908) haben Calmette und Guérin darauf aufmerksam gemacht, daß Tuberkelbacillen bovinen Ursprunges bei 38° auf Kartoffeln zu züchten sind, die in einem Gemisch von Rindergalle und Glycerin (5%) gekocht sind. Bald darauf zeigten diese Autoren, daß durch fortlaufende Übertragungen auf diesem gallehaltigen Nährboden eine Rasse abgeschwächter Bacillen herauszuzüchten ist, die nach und nach die Virulenz für Rinder, Affen und endlich auch für die üblichen kleinen Laboratoriumstiere verliert.

Schon nach einigen 30 ungefähr 25tägigen Passagen auf Galle war ein sehr virulenter boviner Stamm, der intravenös in Dosen von 3 mg 6 Monate alte Kälber in 4–6 Wochen tötete, für junge Tiere desselben Alters unschädlich geworden. Diese Tiere vertrugen die intravenöse Injektion von 1–5 mg dieses Stammes ohne die geringsten Beschwerden und zeigten nach ungefähr einem Monat eine außerordentliche Widerstandsfähigkeit gegen virulente Kontrollinjektionen.

Daß eine Resistenz gegen virulente Bacillen durch die vorhergehende Einverleibung lebender, avirulenter Bacillen erzeugt werden kann, zeigt in eindrucksvoller Weise folgendes Experiment:

8–9 Monate alte tuberkulosefreie Kühe erhielten intravenös in Abständen von 1 Monat 1 und 5 mg der 33. und 34. Passage auf Galle der obigen Kultur. 30 Tage nach der 2. Inokulation wurden sie gleichzeitig mit einem gleichalterigen Kontrolltier intravenös mit 3 mg eines virulenten Stammes geprüft.

Das Kontrolltier zeigte das übliche Bild: vom 16. Tage ab plötzliche Temperatursteigerung auf 40°, die bis zu dem am 34. Tage erfolgenden Tode bestehen blieb.

Keines der geimpften Tiere zeigte die geringste Hyperthermie. Alle blieben völlig gesund. Sie wurden in Abständen von 1, 2, 3, 4, 8, 12 und 18 Monaten nach der Prüfungsinjektion geschlachtet und ihre Bronchialdrüsen mit ihrer ganzen Masse zerrieben und Meer-schweinchen unter die Haut gespritzt.

Die geimpften Tiere zeigten bei der mit der größten Sorgfalt ausgeführten Sektion weder in den verschiedenen Lymphdrüsengruppen, noch in den Lungen und übrigen Organen die geringsten tuberkulösen Veränderungen, während das Kontrolltier eine schwere generalisierte Tuberkulose aufwies. Trotz dem Fehlen anatomischer Veränderungen zeigte die biologische Prüfung, daß die Bronchialdrüsen der Impftiere lebende und virulente Bacillen,

die von der Kontrollinfektion herrührten, enthielten: Alle Meerschweinchen, die mit der Drüsensubstanz injiziert waren, wurden tuberkulös.

Die Autoren schließen daraus: Die dauernde Resistenz der Rinder gegenüber der Tuberkulose ist davon abhängig, daß im Organismus lebende Bacillen vorhanden sind.

Andere Experimente zeigten, daß man Rindern selbst enorme Dosen (bis 200 mg) intravenös injizieren konnte, ohne daß diese Tiere den geringsten Schaden davon hatten. Wurden die Tiere dann mit virulenten Bacillen injiziert, so blieben sie gesund und schieden intermittierend im Kote einen Teil dieser virulenten Bacillen aus.

Diese Ausscheidung, die auch bei spontan tuberkulösen Tieren, ja selbst bei Trägern latenter, nur durch die Tuberkulinreaktion nachweisbarer Läsionen beobachtet und studiert worden ist, vollzieht sich durch die Gallenwege und den Darm. Indessen scheint diese Ausscheidung virulenter Bacillen bei den geimpften Tieren nicht restlos zu erfolgen. Lebende und virulente Bacillen werden mehr oder weniger lange (bis zu 18 Monaten, siehe oben) in den Lymphdrüsen besonders der Bronchien und des Mediastinum zurückgehalten. Die Träger dieser Bacillen bleiben klinisch und anatomisch gesund, bewahren eine ausgesprochene Resistenz gegen virulente Reinfektionen, wobei aber die Tuberkulinempfindlichkeit verloren gehen kann.

Es scheint demnach, daß die Immunität gegen die Rindertuberkulose, d. h. die Fähigkeit virulente Bacillen schadlos zu vertragen und wenigstens teilweise auszuschcheiden (Galle, Darm), daran gebunden ist, daß im Lymphdrüsen system einige Bacillen vorhanden sind. Da es nun keineswegs wünschenswert ist, daß diese Bacillen virulent sind, sondern man im Gegenteil das größte Interesse hat, daß sie keine Läsionen schaffen, ist es durchaus angezeigt, die Drüsen so früh wie möglich mit nicht tuberkelbildenden Bacillen zu bevölkern, wie sie die von Calmette und Guérin durch 230 Kulturpassagen auf Rindergalle künstlich geschaffene Rasse liefert, deren Konstanz und Unschädlichkeit für alle tuberkelbacillenempfindlichen Tierarten sicher erscheint. Diese als BCG bezeichnete Bacillenrasse schien außerordentlich geeignet, auch für die jüngsten Lebensalter gefahrlos eine Besiedelung des Organismus mit Bacillen zu gewährleisten, die gegen spontane virulente Infektionen Schutz verleiht. Auf diesen Vorgang wenden Calmette und Guérin den Ausdruck „Prämunitio“ an, der 1924 von Edm. Sergent und Donatien eingeführt wurde, um den Zustand von Schutzinfektion zu bezeichnen, der bei gewissen Protozoenkrankheiten (besonders Rinderpiroplasmen) zu beobachten und künstlich zu erzeugen ist.

Um die Bedeutung dieser Feststellungen auszuwerten, war es nötig zu untersuchen, inwieweit der BCG auch unter natürlichen Infektionsbedingungen seine Schutzwirkung entfaltet.

1912 begonnene, 1915 durch den Krieg unterbrochene Versuche, in denen 6 mit BCG intravenös geimpfte Rinder und 4 Kontrollen einer schweren Stallinfektion ausgesetzt wurden, ergaben, daß nach 18 Monaten die 6 geimpften Tiere nicht einmal auf Tuberkulin reagierten, während 3 von den 4 Kontrollen offensichtliche Zeichen von Tuberkulose aufwiesen. Die Widerstandsfähigkeit der einmalig intravenös vaccinierten Tiere überdauerte nicht 18 Monate, konnte aber durch



alljährliche, stets unschädliche Wiederimpfungen unterhalten werden.

Weitere Untersuchungen (1919—1924) dienten dazu festzustellen, ob man auch auf subcutanem Wege vaccinieren kann.

In einem 18 Rinder umfassenden Versuche wurden Dreiergruppen von je 2 mit BCG subcutan geimpften Tieren (50 bzw. 100 mg in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung) und einer Kontrolle nach verschiedenen Zeiten (1, 3, 6, 12, 15 und 18 Monaten) durch intravenöse Injektion von 5 mg virulenter Bacillen auf die Auswirkung der Impfung geprüft.

Die lokale Impfreaktion nach der Injektion von 50 und 100 mg BCG zeigte keine Unterschiede. Nach 24 Stunden trat in der Subcutis eine nuß- und taubeneigroße ödematöse teigige Schwellung auf, die nie vereiterte und in den folgenden Tagen derber wurde. Pathologisch-anatomisch handelte es sich um einen Knoten gequollenen Bindegewebes, der abgekapselte, reichlich bacillenhaltige Nekroseherde einschloß. Das Bild erinnerte auffällig an alte fibrokaseöse Lymphdrüsentuberkulosen. Im weiteren Verlauf nahm die stets schmerzlose Impfreaktion an Ausdehnung ab, um im 10. bis 18. Monat ganz zu verschwinden.

Die Mehrzahl der Tiere zeigte nicht die geringste Allgemeinreaktion auf die BCG-Injektion. Dagegen trat bei 25% vom 10.—18. Tage ein starker, von Mattigkeit und Appetitlosigkeit begleiteter Fieberstoß (38,6—40,5°) auf. Das Fieber dauerte 5 oder 6 Tage, hörte dann auf und der Allgemeinzustand wurde wieder ausgezeichnet. Diese verspätete Hyperthermie erinnert an das, was Calmette und Guérin bei intravenösen Impfversuchen festgestellt haben. Sie rührt zweifellos von einer Tuberkelbacillenseptikämie her.

Die Tuberkulinreaktion wurde wegen der bei subcutaner Vornahme oft eintretenden Gewöhnung intracutan ausgeführt. Sie blieb positiv, solange die Impfläsion im Bindegewebe bestand, zum mindesten solange diese tastbar blieb. Sie wurde negativ vom 6. Monat ab bei 2 von 7 Tieren (29%). Im 12. Monat reagierte nur noch ein Tier positiv.

Der Prüfungsinjektion von 5 mg des virulenten bovinen Stammes folgte bei den Kontrolltieren niemals eine sich unmittelbar anschließende Temperaturreaktion. Erst nach einer Inkubationsperiode von 13—15 Tagen kam es zu einem heftigen Temperaturanstieg (2°) und gleichzeitig wurde der Allgemeinzustand schlechter. Die Temperatur blieb hoch, der Husten wurde häufiger und die Atemfrequenz stieg auf 80 und mehr in der Minute. Der Tod erfolgte zwischen dem 30. und 45. Tage infolge einer massiven Tuberkelaussaat in den Lungen.

Einige Tiere haben ausnahmsweise eine vorzeitige Temperaturerhebung vom 4. bis zum 6. Tage durchgemacht; dann wurde die Temperatur wieder normal, bis am 13.—15. Tage die gewöhnliche Fieberreaktion begann. Aber bei diesen Tieren war nun das klinische Bild ein anderes. Nach einer Fieberperiode von 8—12 Tagen mit täglichen Remissionen schien der Allgemeinzustand besser zu werden. Die Atmung wurde leichter, die Temperatur fast normal. Indessen blieben die Hustenanfälle bestehen und die Veränderungen der Miliartuberkulose entwickelten sich und führten erst nach mehreren Monaten zum Tode. Jedoch waren sie gegen Ende des zweiten Monats bereits reichlich festzustellen.

Diese flüchtige Temperaturreaktion scheint Ausdruck eines besonderen Resistenzzustandes zu sein, dessen Ursache unklar ist. Vielleicht ist er die Folge einer äußerst schwachen vorherbestehenden Tuberkuloseinfektion, die die Tuberkulinreaktion nicht aufgedeckt hat.

Bei den geimpften Tieren folgt der Prüfungsinjektion immer sofort eine heftige Fieberreaktion ( $40,5^{\circ}$ – $41^{\circ}$ ), die 9–12 Stunden nach der intravenösen Injektion der virulenten Bacillen ihren Höhepunkt erreicht. Manchmal verschwindet sie sehr schnell, in anderen Fällen bleibt sie 3–6 Tage bestehen und erlischt allmählich; am häufigsten ist nach 24 Stunden alles wieder in Ordnung, und in keinem Augenblick ist in der Folge die Gesundheit der Tiere getrübt. Nichts läßt die schwere Probe ahnen, der die Tiere unterworfen waren. Diese kräftige sofortige Reaktion beruht offenbar auf einer Tuberkulinüberempfindlichkeit, denn sie kann durch eine vorangehende subcutane Tuberkulininjektion unterdrückt werden.

Berichten wir nun kurz die Ergebnisse des Versuches. Während alle Kontrollen mit schweren Lungenveränderungen zugrunde gingen, deckten die zu verschiedenen Zeiten nach der Impfung vorgenommenen Autopsien der 6 Gruppen der geimpften Tiere nicht die geringsten tuberkulösen Veränderungen auf. Nur bei dem 15 Monate nach der Schutzimpfung geprüften und 2 Monate später geschlachteten Tier waren die Bronchial- und Mediastinaldrüsen ein wenig geschwollen und saftig im Schnitte, obwohl sie nicht tuberkulös verändert waren. Von den beiden 18 Monate nach der Schutzimpfung injizierten und 2 Monate später geschlachteten Tieren hatte das eine nur etwas geschwollene Bronchial- und Mediastinaldrüsen, sonst nichts. Bei dem anderen stellte man fest, daß beide Lungen unvollständig retrahiert waren. Ihre Konsistenz war fest. Der Schnitt zeigte ein dichtes derbes, etwas blasses Gewebe. Man fand in ihm keine tuberkulöse Läsion. Die Bronchial- und Mediastinaldrüsen waren aufs doppelte vergrößert und fest. Sie enthielten grauweißliche Inselchen, die von einer sanguinolenten, fast hämorrhagischen Zone umgeben waren ohne sichtbare Tuberkel. Man sah hier, daß dieses Tier an der Grenze seiner Toleranz gegen virulente Keime angekommen war, obwohl seine Resistenz noch genügte, um eine akute Miliartuberkulose zu verhindern, die das Kontrolltier zeigte.

Die Immunität überdauerte im allgemeinen die durch die Impfung unter der Haut erzeugte lokale Läsion um 2–3 Monate.

Die Inokulation der Tracheobronchialdrüsen auf Meerschweinchen gab immer positive Resultate. Nur bei 2 Tieren, deren Autopsie erst 11 bzw. 12 Monate nach der virulenten Kontrollinjektion vorgenommen wurde, waren die Drüsen nicht mehr virulent. Nach 11–12 Monaten waren also bei diesen subcutan geimpften Tieren auch die letzten Reste einer virulenten Tuberkuloseinfektion geschwunden. Bei den Impfversuchen auf intravenösem Wege hatten wir dagegen gesehen, daß die virulenten Bacillen der Kontrollinjektion noch nach 12 und 18 Monaten in den Bronchialdrüsen nachzuweisen waren.

Welche andere Deutung könnte man diesen Tatsachen geben als die, daß die massive subcutane Schutzimpfung den Tieren eine größere Fähigkeit verleiht, Bacillen virulenter Infektionen restlos zu beseitigen als die intravenöse, und daß diese technisch einfachere Methode auch wirksamer ist!

### Die Grundzüge einer neuen Prophylaxe der Rindertuberkulose.

Die letzten Versuche zeigen besser noch als die vorangegangenen die Möglichkeit, junge Rinder länger als 1 Jahr gegen die schwerste Form der Tuberkuloseinfektion, d. h. die intravenöse Injektion virulenter Bacillen zu schützen.

Sie bringen gleichzeitig den Beweis der völligen Unschädlichkeit des BCG-Vaccins und seiner Unfähigkeit Tuberkel zu erzeugen. Der Bacillus verhält sich dem Organismus gegenüber wie ein Saprophyt und ist außerstande, an Ort und Stelle seine Virulenz wieder zu erwerben. Seine Ausscheidung mit der Milch oder durch den Darm ist weder für Menschen noch Haustiere noch freilebende Tiere gefährlich. Seine Verstreuung kann daher keinen Schaden verursachen.

Das sind wertvolle Eigenschaften, die keinem der humanen, bovinen, equinen oder aviären Bacillen zukommen, die verschiedentlich zur Vaccinierung gebraucht wurden, obwohl sie alle mehr oder weniger virulent sind und ihre Ausschüttung nicht ohne Gefahr ist. Abgesehen von Kindern und Erwachsenen können auch Ratten, Mäuse und Vögel auf diese Weise infiziert und damit zu Krankheitsüberträgern werden. Da mit dem BCG-Bacillus nichts dergleichen zu fürchten ist, steht seiner ausgedehnten Anwendung zur Bekämpfung der Tuberkulosekrankheit nichts im Wege, wozu ihn unserer Meinung nach in ausgezeichneter Weise seine Avirulenz geeignet macht, seine eigenartige Fähigkeit, klinisch und anatomisch symptomlose Infektionen hervorzurufen. Denn, wie Calmette und Guérin seit 1906 immer wieder nachgewiesen haben, ist die Resistenz gegen tuberkulöse Reinfektionen an die Gegenwart weniger lebender, aber schwach virulenter Bacillen gebunden. Solange eine solche Symbiose besteht, d. h. ein Gleichgewicht zwischen Bacillen und Bacillenträgern, wobei letztere weder funktionelle noch anatomische Läsionen davontragen, werden spärliche nicht allzu massive Reinfektionen keine andere Wirkung haben als eine Erhöhung der Tuberkulinempfindlichkeit. Sobald aber diese Symbiose gestört wird, sei es daß die vaccinierenden Bacillen durch Phagocytose zerstört oder mit Milch, Galle und Kot ausgeschieden werden, erlischt diese Immunität: Sowohl die Bacillen eventueller neuer exogener Reinfektionen als auch Bacillen früherer Infektionen, die durch die Immunität bisher in Schach gehalten wurden, erlangen jetzt wieder die volle pathogene Bedeutung, wie sie ihnen bei jeder Erstinfektion zukommt.

Dürfen wir hier wirklich von Immunität sprechen, d. h. von einer Widerstandsfähigkeit gegen die krankmachende Wirkung der eingedrungenen Bacillen?

Es dürfte wohl nicht zu bestreiten sein, daß diese Immunität durchaus dem Zustande gleicht, der durch abgeschwächte Virus wie die Pocken-, Tollwut-, Rotlauf- und Milzbrandvaccine hervorgerufen wird. Da die Schutzwirkung all dieser Impfstoffe zeitlich beschränkt ist (Milzbrand und Rotlauf k. 1 Jahr, Pocken und Tollwut k. 7 Jahre), so kann auch von der Schutzwirkung des BCG keine unbegrenzte Dauer erwartet werden.

In einer Hinsicht aber ist die Anwendung des BCG schwieriger als die aller anderen Impfstoffe. Da unter den heutigen Verhältnissen der Viehzucht die erwachsenen Tiere fast durchweg Träger einer tuberkulösen Infektion sind (die Tuberkulinreaktion braucht deswegen gar nicht immer positiv zu sein), so ruft bei ihnen die Injektion irgendeines tuberkelbacillenhaltigen Impfstoffes,

einerlei ob es sich um lebende oder tote Bacillen handelt, eine Überempfindlichkeitsreaktion, das Kochsche Phänomen hervor.

Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, Tuberkuloseschutzimpfungen systematisch in den ersten Tagen nach der Geburt vor Eintritt der spontanen Infektion durchzuführen.

Aus diesen Erwägungen heraus wurden die ersten praktischen Impfversuche unternommen. Das zu lösende Problem war folgendes:

Ist es möglich, eine von Tuberkulose infizierte Stallung in einem Zeitraum von 5 Jahren tuberkulosefrei<sup>1</sup> zu machen, ohne das geringste an der Lebensweise, Unterbringung und den üblichen Aufzuchtmethoden der Tiere zu ändern, dadurch daß man die Neugeborenen in den ersten 14 Tagen ihres Lebens mit dem BCG impft und sie alljährlich wiederimpft?

Die betreffende Stallung war seit 1915 tuberkulös verseucht und 47,7% des Bestandes reagierten damals auf Tuberkulin. Trotz Isolierung dieser Tiere gelang es nicht, die Stallung von Tuberkulose zu säubern. 1919 reagierten noch 41,7% des 62köpfigen Bestandes. Ein Teil von ihnen wurde zur Schlachtung gebracht, so daß zur Zeit des Versuchsbeginnes (Ende 1920) noch 12 tuberkulinpositive Rinder vorhanden waren.

Die Impfmethode wurde nach anfänglichen Versuchen intravenöser Vaccination und mit kleinen Dosen auf Grund der Ergebnisse der oben berichteten Tierversuche seit Anfang 1923 auf eine subcutane Injektion von 50 mg BCG für die Impfung und die alljährliche Wiederimpfung festgelegt.

Guérin, Richart und Boinière kommen in ihrem Bericht über diese Versuche zu folgenden Schlüssen: „Unabhängig von den 58 geimpften und wiedergeimpften Kühen und Färsen, die gegenwärtig (Januar 1927) die Stallung von Gruville bevölkern und die nacheinander unter dem Mindestmaß von Ausgaben an die Stelle des alten tuberkulösen Bestandes getreten sind, sind 30 geimpfte und wiedergeimpfte Tiere, die in dieser infizierten Stallung geboren und aufgezogen sind, im Laufe des Experimentes an das Ende ihrer ökonomischen Laufbahn, d. h. in das Schlachthaus gekommen, ohne die Tuberkulose bekommen zu haben.

„Unter diesen 30 letzten Tieren sind 13 von tuberkulösen Müttern geboren und waren während ihrer ersten Monate mit der rohen Milch der Mutter genährt worden. Außerdem waren alle Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen aufgehoben.“

„Man braucht nur an die 3 Eigenschaften zu erinnern, die eine prophylaktische Methode besitzen muß, um in die tägliche Praxis einzutreten, es sind Einfachheit, Unschädlichkeit und Wirksamkeit.“

„Es ist unnötig, auf die Einfachheit einer jedes Jahr wiederholten subcutanen Injektion hinzuweisen.“

„Die Unschädlichkeit ist überreichlich durch die Tatsache bewiesen, daß die neugeborenen 1921 geborenen Tiere, die dann im Laufe von 3 und 4 aufeinanderfolgenden Jahren wiedergeimpft worden waren, bei der Schlachtung frei von jeder tuberkulösen Läsion befunden wurden. Wir sind berechtigt, daraus zu schließen, daß der BCG unfähig ist, selbst in dem Organismus seines Ursprunges, des Rindes, wieder virulent zu werden.“

<sup>1</sup> Unter Tuberkulose ist hier die ansteckende, fortschreitende Tuberkulosekrankheit zu verstehen, insofern als sie wirtschaftliche Verluste für den Züchter mit sich bringt, dagegen nicht die latente Infektion, die keine follikuläre Läsionen oder Tuberkel macht.

„Fügen wir hinzu, daß das normale Wachstum und der Fettansatz der geimpften und wiedergeimpften Tiere völlig unbeeinflusst geblieben ist, da der Ertrag der Rinder in der Fleischerei 47—53% betrug.“

„Was die Wirksamkeit betrifft, so erlauben die berichteten Resultate das am Anfang gestellte Problem als praktisch gelöst zu betrachten.“

Es ist wichtig, die Tierzüchter sobald wie möglich in den Stand zu setzen, ihre Zucht gegen die Rindertuberkulose durch wirksamere Mittel zu schützen als die ebenso drakonischen wie unwirksamen, welche die gegenwärtige Gesetzgebung zu ihrer Verfügung stellt.

Diese schreibt die Isolierung tuberkulöser und sogar nur auf Tuberkulin reagierender Tiere vor, aber sie sorgt nicht dafür, diese Isolierung vollständig und wirklich zu machen.

Sie befiehlt wohl die Desinfektion infizierter Ställe, aber sie schweigt über die Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn diese Desinfektion infolge der Schadhaftheit oder des Alters der Ställe unmöglich ist.

Zweifellos haben die Anstrengungen, die seit den glänzenden Feldzügen Bangs in Dänemark und Nocard's in Frankreich zur Verhütung der Rindertuberkulose durch Tuberkulinisierung des Viehbestandes gemacht wurden, günstige Wirkungen gehabt. Aber auch die Enttäuschungen der Veterinäre, die systematisch mit der größten Sorgfalt die Bangsche Methode angewandt haben, sind in allen Ländern zahlreiche geworden. Es ist manche Male vorgekommen, daß Tiere, die wegen der Abwesenheit der Tuberkulinempfindlichkeit als gesund anerkannt waren, aber aus infizierten Ställen stammten, in anderer Umgebung, in der jede Ansteckungsmöglichkeit ausgeschlossen war, oft nach einer Kalbung eine positive Tuberkulinreaktion bekommen haben. Solche sogenannte „Mißerfolge der Bangschen Methode“ sind heute leicht erklärlich, wo wir wissen, mit welcher Langsamkeit eine geringgradige bacilläre Infektion manchmal den Wirtsorganismus tuberkulinempfindlich macht. Beim Rinde wie beim Menschen kann die Tuberkulinreaktion erst lange Monate, manchmal erst mehrere Jahre nach vollzogener Ansteckung positiv werden.

Man kann also nicht auf das Tuberkulin rechnen, um verdächtige Individuen auszuschneiden. Unter diesen Bedingungen ist es sicher vorzuziehen, den ganzen Viehbestand zu impfen, indem man bei den ganz jungen Tieren anfängt, die für die Tuberkuloseinfektion viel empfindlicher als Erwachsene sind, und denen man eine deutliche Resistenz von hinreichender Dauer gegen schwere, natürliche und experimentelle Infektionen verleihen kann.

Der durch den BCG verliehene Impfschutz bedarf natürlich wie jeder aktive Impfschutz einer gewissen Zeit bis zu seiner Etablierung.

Guérin hat gezeigt, daß junge mit 50 mg BCG subcutan geimpfte Färsen an ausgedehnter Milartuberkulose ebenso wie ungeimpfte Tiere zugrunde gehen, wenn die virulente intravenöse Prüfungsinjektion von 5 mg 8 Tage nach der Schutzimpfung ausgeführt wird.

Ein 14 Tage nach der Schutzimpfung geprüftes Tier blieb dagegen völlig gesund. Jedoch fand man bei der 6 Monate später vorgenommenen Abschachtung des Tieres in den auf das doppelte Volumen vergrößerten Bronchial- und Mediastinaldrüsen 7 Tuberkel von der Größe einer Schote.

Die 20 und 30 Tage nach der Schutzimpfung der virulenten Injektion unterworfenen Tiere blieben völlig gesund und wurden auch bei der 6 Monate später vorgenommenen Abschachtung von jeder tuberkulösen Läsion frei befunden. Ihre Bronchialdrüsen enthielten wie gewöhnlich noch die Bacillen der virulenten Prüfungsinjektion, die die mit ihnen inokulierten Meerschweinchen tuberkulös machten.

Die durch den BCG verliehene Widerstandsfähigkeit ist demnach 14 Tage nach der Schutzimpfung noch eine unvollständige; erst am 20. Tage ist sie vollständig.

Aus dieser Tatsache ergibt sich die Forderung, die Periode der Resistenzlosigkeit auf das Mindestmaß zu reduzieren, d. h. die Tiere sofort nach der Geburt zu impfen und sie während der 3 Wochen, die der Schutzimpfung folgen, so weit wie möglich vor Ansteckungen zu bewahren.

Nachprüfungen. Ascoli berichtet in einem kürzlich (Oktober 1927) in Mailand gehaltenen Vortrag über die BCG-Schutzimpfung, daß er mehrere tausend Impfungen an Kälbern in verschiedenen Provinzen Italiens ausgeführt und unter diesen Tieren, deren Schicksal genau und sorgfältig verfolgt wird, nie einen Todesfall an Tuberkulose oder klinisch wahrnehmbare Zeichen von Tuberkulose beobachtet hat. Auch bei den Autopsien der geimpften und dann gestorbenen oder geschlachteten Kälber wurden nie tuberkulöse Läsionen gefunden.

In einem früheren Bericht von Ascoli und seinen Mitarbeitern (März 1927) sind die Versuche Calmettes auch experimentell an Kälbern und Ziegen weitgehendst bestätigt worden.

Auch die ukrainische Kommission hat sich nach dem Bericht von Tscheknowitzer an 15 Rindern und 2 Fohlen von der Unschädlichkeit von subcutanen BCG-Dosen bis 300 mg und intravenösen bis 200 mg überzeugt, ebenso von der Stabilität des Stammes, der auch nach 6—8½ monatlichem Aufenthalt im Körper des Rindes seine Avirulenz für das Meerschweinchen und seinen vaccinierenden Eigenschaften bewahrt.

Gerlach berichtet über ein mit je 55 mg BCG subcutan und intravenös geimpftes neugeborenes Kalb, das trotz Aufenthaltes unter schwer tuberkulösen Kühen bei der nach 7 Monaten vorgenommenen Schlachtung keinerlei krankhafte Veränderungen zeigte; dasselbe auch von einem sofort nach der Geburt dreimal hintereinander mit je 50 mg BCG gefütterten Kalb, das von einer schwer tuberkulösen Kuh stammte und mit ihr und anderen tuberkulösen Kühen dauernd in Kontakt geblieben war.

Ungünstiger sind seine Resultate an Ziegen. 2 intravenös mit 35 mg BCG injizierte Ziegen begannen schon einige Tage nach der Injektion zu husten und zu fiebern und magerten ab. Die eine wurde selbst schwer krank. Nach 2½ Monaten wurden die Tiere geschlachtet und man fand bei der Autopsie beider zahlreiche miliare Knötchen in den Lungen und Drüenschwellungen. Da in beiden Fällen Reinokulationen der beobachteten Läsionen auf Meerschweinchen nicht vorgenommen worden sind, ist es unmöglich zu entscheiden, ob es sich hier um die unschädlichen, vorübergehenden durch den BCG in großen Dosen erzeugten Veränderungen handelt. Das schwere Krankheitsbild, das für den BCG ungewöhnlich ist, kann sehr wohl durch eine durch die BCG-Injektion aktivierte Sekundärinfektion bedingt sein.

Nach intraperitonealer Injektion von 35 mg BCG bei 2 Ziegen und 50 mg bei 5 Zickeln, die 5–12 Wochen später getötet wurden, wurden zahlreiche erbsengroße, zentral vereiterte miliare bis erbsengroße Knötchen auf dem Peritoneum festgestellt. Diese auch beim Meerschweinchen zu beobachtende Netz- und Peritonealreaktionen haben nichts Überraschendes, da sie als typische Reaktionsform des Peritoneums auf jeden schwer resorbierbaren Fremdkörper seit langem bekannt sind. Sie sind nicht weiter übertragbar und werden nach einigen Monaten immer spontan restlos resorbiert. Man darf daher aus ihrem Vorhandensein nicht auf eine Virulenz des BCG schließen.

Ein mit schätzungsweise 300 mg BCG gefüttertes Tier zeigte, als es nach 3 Monaten getötet wurde, in einer Mediastinaldrüse 2 linsengroße verkäste Herde. Eine andere mit 80 mg gefütterte Ziege hatte nur eine Schwellung der meisten Lymphdrüsen. 2 mit 50 mg gefütterte Zickeln wurden bei der Autopsie völlig gesund befunden.

Ascoli hat eine Ziege und ein Zicklein subcutan mit BCG geimpft und nach 6 Monaten durch eine virulente intravenöse bzw. subcutane Injektion auf ihre Widerstandsfähigkeit geprüft. Die geimpften Tiere blieben in ausgezeichnetem Gesundheitszustand und wurden bei der 5 Monate später vorgenommenen Schlachtung bis auf einige nur nach sorgfältiger Prüfung entdeckbare erloschene und nicht infektionstüchtige Prozesse frei von Tuberkulose befunden, während Kontrolltiere selbst auf eine zehnmal kleinere Infektionsdosis fortschreitende, das Meerschweinchen infizierende Läsionen zeigten.

### III. Wirkungen des „BCG“ an Kaninchen und Meerschweinchen.

#### a) Impfversuche.

Die außerordentlich große Empfindlichkeit des Kaninchens und des Meerschweinchens für die Tuberkuloseinfektion macht Impfversuche an ihnen besonders schwierig. Jedoch ließ sich auch hier ein gewisser Schutzeffekt demonstrieren.

So gelingt es durch langsame intravenöse Injektion einer einzigen Dose von 25–30 mg BCG (fein emulsiert in einem Ballon mit Glasperlen), Kaninchen wirksam gegen eine für die Kontrollen in 50–75 Tagen tödliche Tuberkuloseinfektion (0,001 mg boviner Stamm Vallée) zu schützen. Aber dieser Schutz erlischt allmählich gegen den 6. Monat, und von diesem Augenblick an rufen die in dem Körper zurückgebliebenen Tuberkelbacillen der Prüfungsinjektion rasch fortschreitende Veränderungen hervor.

Man kann Kaninchen bis 100 mg BCG in einer einzigen intravenösen Injektion geben, ohne daß die Gesundheit der Tiere gestört wird. Aber diese starken Dosen verleihen keine dauerhaftere Immunität als die Dose von 30 mg. Die subcutane oder intraperitoneale Inokulation ist bei Kaninchen von gar keiner oder zweifelhafter Schutzwirkung.

Dagegen können junge Kaninchen im Alter von 15–20 Tagen auf dem Fütterungswege durch 5–10maliges Einflößen von 20 mg BCG mit der Pipette in 24stündigem Abstände geschützt werden. Wenn man sie nach 3 Monaten neben gleichaltrigen Kontrolltieren mit einer Dose von 1 mg (in 1 oder 2 Mahlzeiten) virulenter boviner Bacillen auf ihre Resistenz prüft, überleben sie lange die Kontrolltiere, und diejenigen Tiere, die mehr als 6 Monate nach der

Prüfungsinjektion sterben, zeigen nur sehr unbedeutende Läsionen, während die Kontrolltiere schon an visceraler Tuberkulose zugrunde gegangen sind.

Noch schwieriger ist die Prämunitio des Meerschweinchens zu verwirklichen wegen der ungeheuren Empfindlichkeit dieses Tieres nicht nur für die Tuberkuloseinfektion, sondern auch für Infektionen aller Art (Pseudotuberkulose, Pasteurellose usw.), die allem Anschein nach durch die Inokulation virulenter oder abgeschwächter Tuberkelbacillen noch gesteigert wird.

Erwachsene Meerschweinchen wurden durch eine einzige intrakardiale Inokulation von 5–10 mg BCG oder durch 2 subcutane Injektionen von je 50 mg in 2monatlichem Abstände vorbehandelt, junge Meerschweinchen von 8–20 Tagen, indem man ihnen mit der Pipette in 10 Mahlzeiten mit 24stündigen Zwischenräumen 100–150 mg sorgfältig emulsierte BCG-Bacillen gab. Die Prüfung der intrakardial und subcutan vaccinierten Meerschweinchen erfolgte 2–4 Monate später durch Einträufeln eines Tropfens einer feinen Emulsion virulenter Bacillen ins Auge (0,001 mg boviner Stamm Vallée); die Prüfung der durch Fütterung geimpften Tiere wurde nach 3 Monaten durch stomachale Gabe von ein oder zwei infizierenden Mahlzeiten zu je 1 mg Tbc. bovinus Vallée ausgeführt. In dem einen wie dem anderen Falle blieb die Infektion für einige Zeit lokalisiert, breitete sich dann in der Regel aber doch aus.

Dwijkoff und Masurowski, die nach oraler, subcutaner und intraperitonealer Impfung mit dem BCG beim Meerschweinchen ebenfalls den verzögerten Verlauf einer virulenten Infektion beobachtet haben, haben histologisch die bei diesen Tieren entstandenen tuberkulösen Veränderungen der Reinfektion im Vergleich mit denen studiert, die man bei nicht geimpften Tieren findet. Sie stellen fest, daß bei den vorher geimpften Tieren der tuberkulöse Prozeß zur Sklerose neigt, daß die Läsionen sich beträchtlich zurückbilden und manchmal gänzlich verschwinden, und daß diese sklerotische Reaktion am ausgesprochensten in den Lymphdrüsen und der Leber ist, weniger in der Milz und den Lungen. Selter hat subcutan mit 5–30 mg BCG vorbehandelte Meerschweinchen 44 Tage später mit 0,001 mg virulenter boviner Tuberkelbacillen subcutan reinfiziert. Während die Kontrolltiere 74–100 Tage später eine ausgedehnte Organtuberkulose aufwiesen, waren bei einem Teil der geimpften Tiere die inneren Organe frei von tuberkulösen Veränderungen und bei dem anderen blieben sie erheblich hinter den Organveränderungen der Kontrolltiere an Ausdehnung zurück.

## b) Wirkungen der „BCG“-Bacillen auf gesunde Tiere.

### 1. Meerschweinchen. Subcutane Inokulation.

Die schwachen Dosen von 0,5–1,0 mg (Gewicht in frischem Zustand) rufen in einmaliger Injektion unter die Haut weder einen Absceß noch eine Drüsenreaktion hervor, sondern nur eine geringe lokale Anschwellung, die sich zu einem kleinen harten Knötchen verdichtet und in 2–3 Wochen verschwindet, ohne Spuren zu hinterlassen.

Bei 3–10 mg sieht man sehr rasch ein Ödem auftreten, dem ein kleiner Absceß folgt, der sich vom 10.–12. Tage nach außen öffnet, einen Geschwürskrater bildet, während 2–4 Wochen eitert und dann vernarbt. Die Lymphdrüse der Nachbarschaft ist für kurze Zeit leicht geschwollen. Es kommt zu keiner Verallgemeinerung der Infektion, und das Tier bleibt völlig gesund.



Die subcutane Injektion selbst enormer Dosen (bis zu 1 g) BCG ist völlig unschädlich in dem Sinne, daß sie außerstande ist, eine tödliche tuberkulöse Infektion hervorzurufen. Indessen rufen die massiven Dosen von 0,01 g ab das Auftreten kleiner Tuberkel in Leber, Milz und Lungen hervor, die von selbst heilen und nach einigen Wochen spurlos verschwinden. Diese Tuberkel sind niemals reinokulierbar. Ihre Gegenwart beeinträchtigt nicht die Gesundheit der Tiere. Selter hat 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate nach subcutaner Injektion von 5–30 mg BCG noch Reste von tuberkulösen Bildungen bei der Mehrzahl seiner Meerschweinchen beobachtet; aber schließlich erfolgte auch hier völlige Ausheilung, und die Überimpfung des Absceßleiters der Läsionen auf Meerschweinchen war erfolglos.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Injektion starker BCG-Dosen oft Sekundärinfektionen begünstigt wie die Pasteurellose und die Pseudotuberkulose u. a., die rasch tödlich sind. Die durch den Coccobacillus von Malassez und Vignal erzeugten Läsionen der Pseudotuberkulose ähneln sehr den echten tuberkulösen Veränderungen und können leicht mit ihnen verwechselt werden, wenn man nicht Sorge trägt, eine mikroskopische Untersuchung nach Färbung mit Thionin oder phenolierem Methylenblau vorzunehmen und eine Aussaat auf Agar zu machen, auf dem die Kultur sich in 24 Stunden bei 37° entwickelt.

Intraperitoneale Injektion. Kleine Dosen werden völlig ertragen. Von 3 mg ab beobachtet man eine heftige Netz- und Mesenterialreaktion mit Bildung kleiner Knötchen, die im Zentrum aus einer Anhäufung von Bacillen und polynucleären Leukocyten, in der Peripherie aus Makrophagen in einem Netz von Bindegewebszellen bestehen. Diese Knötchenanhäufungen resorbieren sich. Bei Tieren, die 3–5 Monate nach der Inokulation geopfert werden und übrigens in völliger Gesundheit geblieben sind, findet man sie nicht mehr. Auch diese Knötchen sind nicht reinokulierbar.

Die Inokulation großer Dosen von BCG ins Peritoneum kann ebenso wie durch Erhitzen getötete Bacillen die Bildung kalter Abscesse der Darmwand und adhäsive Peritonitis hervorrufen und zum Tode führen. Auch hier ist der Absceßleiter nicht imstande, bei gesunden Meerschweinchen eine entwicklungs-fähige Tuberkulose zu erzeugen.

Kraus und Gerlach, die nach intraperitonealer Injektion von 11–22 mg BCG dieselben Resultate erhalten haben, wollen den entstandenen Knötchen und Abscessen den Charakter wahrer Tuberkel zuerkennen. Aber auch sie haben sich von der völligen Ausheilung der Prozesse überzeugt, und ihre Übertragungsversuche der beobachteten Läsionen auf Meerschweinchen waren ebenfalls negativ.

In Widerspruch zu den Befunden aller Autoren, die sich mit der Experimentierung des BCG am Meerschweinchen beschäftigt haben, stehen die von Chiari, Nobel und Solé. Diese Autoren berichten, daß einige ihrer Tiere 15, 24, 25, 26, 46 und 47 Tage nach intraperitonealer Injektion von 5–10 mg BCG an Tuberkulose gestorben seien, während andere Tiere nach Injektion von 5, 10 und 15 mg BCG nach 33, 92 und 174 Tagen völlig frei von tuberkulösen Läsionen befunden wurden, und sie erklären ihre Resultate durch eine überaus stark wechselnde individuelle Empfindlichkeit der Meerschweinchen für die tuberkulöse Infektion.

Nun ist aber bekannt, daß es selbst mit hochvirulenten und in sehr großen Dosen injizierten Tuberkelbacillen nur schwierig gelingt, bei Meerschweinchen eine derartig schnell tödliche Tuberkulose zu erzeugen, wie die Autoren sie bei ihren mit dem BCG geimpften Tieren beobachtet haben wollen. Auch kann ein derartiges Schwanken der Virulenz eines Stammes, so daß er einerseits in Dosen von 5 mg innerhalb von 15 Tagen tötet und andererseits in Dosen von 15 mg selbst nach 174 Tagen völlig avirulent ist, von keinem mit Tuberkulosearbeiten vertrauten Forscher zugegeben werden.

Will man versuchen, die Experimente von Chiari, Nobel und Solé einer Erklärung zuführen, so läßt sich, da technische Fehler nach Angabe ihrer Protokolle nicht nachweisbar sind, nur annehmen, daß die Tiere aus anderen Ursachen als der Tuberkulose gestorben sind. Die von den Autoren beobachteten Abscesse im Peritoneum, deren Unterschiede von Tuberkeln sie selbst hervorheben, ebenso wie die mikroskopisch nachweisbaren folliculären Läsionen in der Leber dürften den bekannten beschriebenen Wirkungen massiver BCG-Dosen entsprechen, deren gutartiger Charakter und deren völlige Ausheilung allgemein anerkannt worden sind. Chiari, Nobel und Solé zweifeln an der Konstanz dieser auch von ihnen beobachteten Ausheilung, weil sie bei einem Tier, das mit 15 mg BCG intraperitoneal infiziert war, noch nach 174 Tagen Adhäsionen des Netzes zum Magen und einen kleinerbsengroßen Absceß mit mikroskopischen Epitheloidzellentuberkeln in der Umgebung gesehen haben. Wie weit in diesem isolierten Fall Verletzungen der Eingeweide und Sekundärinfektionen zur Verzögerung der Ausheilung beigetragen haben, läßt sich natürlich nicht mehr ermitteln.

Intrakardiale Injektion. Dosen von 1–10 mg in einem Volumen von 0,5 ccm für junge, von 1 ccm für erwachsene Meerschweinchen werden sehr gut vertragen. In den ersten Tagen nach der Injektion beobachtet man nichts Besonderes. Gegen den 15. Tag tritt plötzlich eine Schwellung des ganzen Lymphdrüsen-systems auf, besonders deutlich in der Leistengegend, die etwa 10 Tage lang bestehen bleibt und dann endgültig verschwindet. Die während dieser Periode untersuchten Tiere zeigen keinerlei Organveränderungen.

Stärkere Dosen rufen die Bildung tuberkulöser Granulationen in allen Eingeweiden, besonders in Milz, Leber und Lungen hervor. Aber diese Granulationen schreiten nicht zur Verkäsung fort, sondern bilden sich im Laufe von 2–3 Monaten völlig zurück, ohne auch nur Spuren einer Sklerose zu hinterlassen.

Die Angaben von Korschun über 2 Fieberperioden beim Meerschweinchen nach parenteraler Injektion von 0,1–50 mg BCG konnten in Calmettes Laboratorium nicht bestätigt werden. Nach subcutaner Injektion von 50 mg beobachtet man eine Temperaturerhebung von 0,2–1° in den der Injektion folgenden Stunden, die am nächsten Tage beendet ist. Beim Kaninchen machen 5 mg intravenös eine leichte Temperatursteigerung in den folgenden 24 Stunden.

Einverleibung auf stomachalem Wege. Die stomachale Einverleibung großer BCG-Dosen bis zu 0,1 g bewirkt beim Meerschweinchen nach 2–3 Wochen eine vorübergehende Schwellung des gesamten Lymphdrüsen-systems, insbesondere der mesenterialen Lymphdrüsen. Die Tiere zeigen im übrigen keine Krankheitserscheinungen und bleiben bei vollkommener

Gesundheit. Untersucht man sie während der genannten Periode, so findet man bei der Sektion im Bereiche der Visceralorgane, der tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie gelegentlich auch der Lungen kleine follikuläre Herde ähnlich jenen, die man nach intravenöser Injektion beobachtet. Diese Follikel enthalten Bacillen, die nach Ziehl färbbar sind. Die Inokulation dieser veränderten Gewebstücke unter die Haut gesunder Meerschweinchen erzeugt keine in Serien übertragbare Läsionen und läßt die betreffenden Tiere völlig gesund.

2. Kaninchen. Die subcutane Injektion kleiner Dosen von BCG (1—5 mg) wird vom Kaninchen ebensogut vertragen wie vom Meerschweinchen, aber die Empfindlichkeit dieses Tieres gegen intravenöse Injektionen ist deutlich größer. Von 20 mg ab ruft man manchmal die Bildung von Pneumonieherden hervor, deren Masse von Bacillen vollgestopft ist. Die Tiere erliegen dann nach 2 bis 3 Wochen.

Meistens beobachtet man kein pathologisches Zeichen. Aber man findet, wenn man einige Tiere während der ersten Wochen opfert, in ihren Organen, besonders in Milz, Leber und Lungen mit bloßem Auge sichtbare follikuläre Läsionen, die wahre Tuberkel sind. Diese Läsionen heilen von selbst, und nach 5 oder 6 Monaten findet man nicht mehr die geringsten Spuren, selbst keine Sklerose.

Wenn man Stücke von entsprechend veränderten Organen entnimmt, sie zerreibt und gesunden Meerschweinchen unter die Haut injiziert, so stellt man fest, daß diese Tiere völlig gesund bleiben und keine tuberkulösen Läsionen, auch nicht einmal der Lymphdrüsen haben.

Alle diese Tatsachen bestätigen die Avirulenz des BCG-Stammes. Sie zeigen, daß er selbst in Dosen, die tausend- und millionenfach über den tödlichen Dosen eines virulenten bovinen Stammes liegen, unschädlich ist. In der Tat kann der BCG, was anfangs manche Forscher beunruhigt hat, in diesen großen Dosen tuberkelähnliche Veränderungen hervorrufen. Jedoch schreiten diese Veränderungen nicht bis zur Verkäsung fort, sondern sie bilden sich in einigen Wochen bis Monaten spontan zurück, ohne die geringsten Spuren zu hinterlassen. Diese Läsionen sind auch nicht in Serien von Tier zu Tier übertragbar.

Auf Grund dieser Eigenschaften hielten Calmette und Guérin sich für berechtigt, den BCG als „avirulent“ und „non tuberculigène“ zu bezeichnen. Sie wollten damit zum Ausdruck bringen, daß der BCG alle Eigenschaften besitzt, die man von einem Impfstoff verlangt, nämlich keine Krankheit (avirulent), d. h. in diesem Falle keine Tuberkulose (non tuberculigène) zu erzeugen.

Durch die Arbeiten von Coulaud und Suarez sind diese Eigenschaften des BCG noch einmal eindeutig klargestellt worden. Auch die Arbeiten von Kraus, Gerlach, Tschecnowitz, Selter und Blumenberg, Korschun und Mitarbeitern lassen keine anderen Schlüsse zu.

Bruno Lange schließt aus seinen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen, daß der BCG eine hochgradig abgeschwächte Kultur ist. Er kann zwar echte tuberkulöse Herde im Körper erzeugen, jedoch zeigt die Infektion keine Neigung zum Fortschreiten, und die Läsionen heilen bei genügend langer Beobachtungszeit fast regelmäßig aus.

#### IV. Impfversuche an Affen.

Impfversuche an Affen mit dem BCG sind am Pasteurinstitut von Kindia (Guinea) von Wilbert an 15 Schimpansen und 59 Pithecusaffen in der Weise ausgeführt worden, daß man die geimpften Tiere (3 Schimpansen und 16 Pithecusaffen) mit tuberkulös infizierten und bacillenstreuenden Tieren (5 Schimpansen und 20 Pithecusaffen) und gesunden Kontrolltieren (7 Schimpansen und 20 Pithecusaffen) eng und fortgesetzt in demselben Käfig zusammenwohnen ließ. Sie führten zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Inokulation und Fütterung von BCG-Dosen bis 100 mg ist völlig unschädlich. Sie ruft niemals tuberkulöse Veränderungen hervor und bewirkt nur eine leichte und flüchtige Schwellung der Lymphdrüsen. Der lokale kalte Absceß, den subcutane Injektionen machen, öffnet sich, entleert sich und heilt ohne Drüsenschwellung noch irgendeine Komplikation.

2. Schimpansen und Pithecusaffen aller Alter können sehr leicht durch eine einzige subcutane Inokulation von 50 mg BCG oder durch 5 Fütterungen (jede zu 50 mg in Abständen von 8—10 Tagen) gegen die tuberkulöse Stallinfektion geschützt werden.

3. Der so verliehene Schutz dauert über 1 Jahr.

4. Er kann durch eine neue subcutane Impfung oder durch neue jährlich wiederholte Fütterungen unterhalten werden. Beide machen keine Gesundheitsstörungen.

### C. Der „BCG“. Unterhaltung der Kulturen. Herstellung der Impfemulsionen.

#### I. Kulturen.

Der Stamm BCG, der zu allen Versuchen an Laboratoriumstieren und Affen gedient hat und zur Schutzimpfung junger Rinder und auch neugeborener Kinder benutzt wird, ist unmittelbar aus der 230. Überimpfung eines virulenten *Bacillus bovinus* Ursprunges auf Kartoffel, die mit zu 5% glycerinierter Rindergalle durchtränkt war, hervorgegangen.

Dieser sehr alkalische und an Lipoiden reiche Nährboden (Cholesterin 0,41 bis 0,813 g.‰; Lecithin und Neutralseifen 0,690—1,317 g) ist von all den Nährböden, die Calmette und Guérin ausprobiert haben, der einzige, der ihnen befriedigende Resultate gegeben hat. Er hat es ihnen ermöglicht, allmählich stufenweise die physikalisch-chemische Konstitution des *Bacillus* zu modifizieren, ohne seiner Lebensfähigkeit und seinen antigenen Eigenschaften zu schaden, so wie ehemals es Pasteur für den Milzbrandbacillus machte, den er durch Züchtung bei einer Temperatur von 42,5° seiner Fähigkeit zur Bildung virulenter Sporen beraubte.

Diese 1906 begonnenen und alle 14 Tage auf Kartoffelgallenährböden überimpften Kulturen zeigten sich immer weniger tuberkelbildend. Nach Ablauf von 4 Jahren waren sie für Rinder und Meerschweinchen nicht mehr virulent. Sie waren es noch für Pferde und Kaninchen.

Nach 230 während 13 Jahren in ständig gleicher Weise bei 38° fortgeführten Kulturen war dieser *Bacillus* endlich für alle Stall- und Laboratoriumstiere (Pferd, Rind, Hammel, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus) und auch für das Geflügel (Huhn, Taube) avirulent geworden.

Für seine Unterhaltung sind alle Nährböden, die in den Laboratorien für die Kultur von Tuberkelbacillen gebräuchlich sind, geeignet. Namentlich empfiehlt sich die Kultur auf Kartoffeln mit (aus Kalbfleisch bereiteter) 5%iger Glycerinbouillon, die eine Wasserstoffionenkonzentration ( $p_H$ ) von 7,0—7,2 besitzen soll.

Die Kulturen müssen regelmäßig nach 20 Tagen oder längstens nach 25 Tagen überimpft und im Brutschrank bei genau geregelter Temperatur von 38° C derart aufbewahrt werden, daß die Röhren unter einem Winkel von 15° geneigt lagern, damit nur das untere Ende der Kartoffeln im Kontakte mit der Bouillon bleibt.

Was die Herstellung der Kartoffeln betrifft, so empfiehlt es sich, die entsprechend zugeschnittenen Stücke mehrere Stunden lang in einer 1%igen Lösung von Natriumkarbonat untergetaucht zu belassen. Die Kartoffeln werden hierauf mit reiner Leinwand getrocknet und in die von Roux angegebenen Kulturröhren eingeführt, deren unterer kugelförmiger Anteil bis zur Einschnürung des Glases mit der bereits genannten 5%igen Glycerinbouillon gefüllt wird. Hierauf werden die Röhren 30 Minuten lang bei 120° sterilisiert und danach noch mindestens 3 Tage lang im Brutschrank aufbewahrt, um sich von ihrer Sterilität überzeugen zu können. Die Überimpfung der Kulturen auf die Kartoffeln hat in breitem, dickem Aufstriche mittels eines Spatels aus Platin oder reinem Nickel zu erfolgen, indem man die Kulturen möglichst gleichmäßig über die gesamte Oberfläche der Kartoffel unter Druck ausbreitet. Der benutzte Spatel darf zu keinem anderen Zwecke verwendet werden.

Die Kulturen sind vom 20. Tage ab ausreichend gewachsen, um zur Herstellung der Emulsionen bzw. des Schutzstoffes dienen zu können. Kulturen, die länger als 25 Tage gewachsen sind, sollen nicht mehr verwendet werden, da von diesem Zeitpunkte an die Zahl der in voller Entwicklung und Aktivität befindlichen Mikroben abnimmt. Für die Herstellung einer wirksamen Emulsion ist es unbedingt notwendig, daß sie soviel als möglich lebende, bzw. ein Minimum an toten oder degenerierten Bacillen enthält, so daß die Beachtung des oben genannten Zeitpunktes besonders wichtig erscheint.

Um den Kulturen des BCG ihren biochemischen Charakter, insbesondere ihre Avirulenz und auch ihre leichtere Emulgierbarkeit zu bewahren, erscheint es empfehlenswert, nach 10 aufeinanderfolgenden Kulturen auf dem beschriebenen Nährboden mit Glycerinbouillon den Impfstoff wieder 2 Passagen auf Kartoffeln durchmachen zu lassen, welche mit reiner Rindergalle in der folgenden Weise behandelt wurden:

Man vereinigt zu diesem Zwecke den Inhalt mehrerer möglichst frischer Gallenblasen in einem Ballon, sterilisiert diesen 30 Minuten bei einer Temperatur von 120° C und bewahrt hierauf den Ballon wieder 3 Wochen bei Zimmertemperatur auf. Während dieser Zeit bildet sich ein reichlicher Niederschlag von ziegelroten Pigmentstoffen, von welchen man die überstehende Galle vor dem weiteren Gebrauch (mittels Papierfilters) abfiltriert.

Nun werden die entsprechend zugeschnittenen Kartoffeln vollkommen in dieser Galle untergetaucht, nachdem man dieser 5% Glycerin zugesetzt hat. Das Ganze kommt auf 3 Stunden ins Wasserbad bei einer Temperatur von 75° C. Hierauf werden die Kartoffeln in die Rouxschen Röhren gebracht, die bis zur Einschnürung mit der genannten, zu 5% glycerinierten Galle gefüllt wurden. Dann sterilisiert man wieder 30 Minuten lang bei 120° C.

In breiter Lage überimpft wächst der BCG-Bacillus sehr rasch, wobei die Kulturen ein ganz besonderes Aussehen annehmen, welches in keiner Weise jener Beschaffenheit gleicht, die normale Kulturen auf glycerinierten Kartoffeln bieten. Bei einer Bruttemperatur von 38° C ist die Oberfläche des Nährbodens schon nach 10 Tagen von einer dünnen, cremeartigen, graugrünligen Lage bedeckt, welche bis zum 25. Tage mehr und mehr an Dicke zunimmt. Nach dieser Zeit ist die Kartoffel von einem einheitlichen, glänzenden, hellbraunen Überzug bedeckt, welcher an eine ältere Kultur des Rotzbacillus erinnert.

Die Menge an BCG-Bacillen, welche man von einem einzigen der genannten Röhrcchen erzielt, beträgt 50 cg, wobei die in feuchtem Zustande gewogenen Mikroben gemeint sind, welche zuvor zwischen 2 Lagen von sterilisiertem Filtrierpapier abgetrocknet worden waren.

Die in der genannten Weise kultivierten Bacillen sind dünn, schlank, länger als auf den üblichen Nährböden und granuliert. Sie besitzen jedoch, was ihre Färbbarkeit nach Ziehl anlangt, dieselben Eigenschaften, wie die gewöhnlichen Tuberkelbacillen. Überträgt man die Kulturen wiederum auf Kartoffeln mit Glycerinbouillon, so nehmen sie wieder das Aussehen normaler Tuberkelbacillen an.

Wenn es sich wie zur Herstellung von Emulsionen des Schutzstoffes darum handelt, große Mengen von Mikroben zu erhalten, so ist die Kultivierung des BCG-Bacillus auf flüssigen Nährböden (statt auf der Kartoffel) vorzuziehen. Unter diesen flüssigen Nährböden sagen jedoch mehrere ihrer unsicheren Zusammensetzung dem Bacillus nicht zu. Fleischbouillon mit Pepton und Glycerin, ebenso wie Fleischbouillon mit geschabten Kartoffeln hat sich als unzuweckmäßig erwiesen.

Unter allen synthetischen Nährböden hat nur der flüssige Nährboden von Sauton befriedigende Resultate ergeben, dessen Zusammensetzung die folgende ist. Die einzelnen Bestandteile sind in Grammen für 1 Liter angegeben.

Asparagin . . . . .	4,0
Reines Glycerin . . . . .	60,0
Citronensäure . . . . .	2,0
Kaliumbiphosphat . . . . .	0,5
Magnesiumsulfat . . . . .	0,5
Eisenammoniacitrat . . . . .	0,05
Wasser . . . . .	940,0

Nach vollständiger Lösung des Asparagins, sowie der Salze wird reiner Ammoniak zugesetzt bis zu einer Wasserstoffionenkonzentration ( $p_H$ ) von 7,2, worauf die Flüssigkeit in Mengen von 150 ccm in Kolben mit einem Fassungsraum von 250 ccm aufgeteilt wird. Die Kolben werden im Autoklaven bei 120° C sterilisiert.

Die Überimpfung wird in der Weise vorgenommen, daß man auf die Oberfläche der Flüssigkeit das Fragment einer Schwimmkultur bringt, die man einer noch jungen Kultur auf Glycerinkartoffelbouillon entnommen hat. Die Entwicklung im Santonnährboden erfolgt bei einer Temperatur von 38° so rasch, daß die Oberfläche schon nach 2 Wochen vollständig von einem Kulturschleier bedeckt ist, welcher bis zur 4. Woche noch an Dicke zunimmt. Das Gewicht der Bacillen, welches jeder Ballon zu diesem Zeitpunkte liefert, beträgt mehr als 5 g.

Um die entsprechende Masse des Schutzstoffes zu gewinnen, bringt man die Mikroben in einen mit sterilem Filtrierpapier versehenen Trichter, der in gleicher Weise bedeckt ist. Nach Ablauf der Flüssigkeit wird die Bacillenmasse zwischen mehreren Lagen von Filtrierpapier getrocknet und hierauf mittels eines Spatels in einen kleinen sterilisierten Tiegel aus Platin oder reinem Nickel übertragen und unter Verschuß des Tiegels gewogen.

Jedes Zentigramm der dieser Art getrockneten frischen Kultur enthält etwa 400 Millionen Bacillen und bildet eine der 3 Dosen, welche für das Schutzverfahren der neugeborenen Kinder im stomachalen Wege benötigt werden.

Für die Impfung der Kälber beträgt die in diesem Falle einmalige Dosis 5 cg oder 2 Milliarden Bacillen, welche Menge in das subcutane Zellgewebe der Wamme (Hautfalte, welche dem unteren Halsteil des Kalbes entspricht) injiziert wird.

## II. Herstellung und Aufbewahrung der Impfemulsionen.

Die in der obengenannten Weise gesammelten, getrockneten und gewogenen Bacillen kommen in einen sterilen dickwandigen Glaskolben, der Glasperlen von 5 mm Durchmesser enthält. Der Kolben wird zunächst kurze Zeit geschüttelt, um das Material zu verteilen und die Bacillenhäufen zu trennen. Dann fügt man in Absätzen, während man den Kolben fortgesetzt durch 10–15 Minuten bewegt, jene Menge von Flüssigkeit zu, welche notwendig ist, um die Emulsion in gewünschter Dichte zu erhalten. Hierzu sind 2 ccm Flüssigkeit für je 1 cg Bacillen erforderlich. Nachdem die Emulsion möglichst homogen geworden ist, ohne erkennbare Häufchen zu enthalten, überträgt man sie mittels einer sterilen Siphonvorrichtung in einen Behälter, welcher gestattet, die Emulsion aseptisch verteilen zu können, derart, daß in entsprechend vorbereitete Ampullen je 1 cg für die Verwendung beim menschlichen Säuglinge, je 5 cg für die Schutzimpfung des Kalbes abgefüllt werden. Die Ampullen werden hierauf zugeschmolzen.

Die zur Herstellung der Emulsionen dienende Flüssigkeit hat nachstehende Zusammensetzung, wobei die Bestandteile in Grammen pro 1 Liter angegeben sind:

Reines Glycerin . . . . .	40,0
Reine Glucose . . . . .	10,0
Destilliertes Wasser . . . . .	1000,0

Sie wird im Autoklaven sterilisiert. Man kann auch ebensogut den Sautonschen Nährboden benutzen, nachdem man ihn 4fach mit Wasser verdünnt hat. Beide Flüssigkeiten erhalten die Bacillen bis zum 10. Tage gut am Leben. Vom 10. Tage ab nimmt die Zahl der lebensfähigen Bacillen ab.

Es erscheint demnach geboten, für Zwecke der Schutzimpfung nur solche Emulsionen zu verwenden, die vor weniger als 10 Tagen bereitet wurden. Wenn diese Bedingung nicht erfüllt wäre, so würde dem Organismus — sei es auf stomachalem Wege wie für den Säugling, sei es auf dem Wege der Injektion in die Wamme wie beim neugeborenen Kalbe — eine zu geringe Zahl lebender Keime, eine zu große toter Bacillen, d. h. ein zu schwacher Impfstoff einverleibt werden. Wissen wir doch, daß nur die lebenden Bacillen

geeignet sind, dem Organismus eine dauernde Widerstandskraft gegen die Wirkung von Reinfektionen zu verleihen. Aus den genannten Gründen wurde daher in der Gebrauchsanweisung, welche dem Impfstoff beigegeben ist, ausdrücklich hervorgehoben, daß dieser innerhalb der ersten 10 Tage nach Absendung vom Institute in Anwendung gezogen werden muß.

## **D. Die Beziehungen zwischen Tuberkuloseimmunität und Tuberkulosehypersensibilität.**

Es ist jetzt vielleicht der Zeitpunkt gekommen, einige theoretische Betrachtungen über die Tuberkuloseimmunität und ihre Beziehungen zur Tuberkulosehypersensibilität einzuflechten, da sie uns manche Besonderheiten dieser Phänomene bei der BCG-Schutzimpfung verständlich machen werden.

Es war im Anfang schon darauf hingewiesen worden, daß eine dauerhafte Tuberkuloseimmunität nur durch eine Infektion des Organismus mit lebenden Tuberkelbacillen zu erzielen ist. Dann war gezeigt worden, daß man durch Imprägnierung des Organismus mit lebenden BCG-Bacillen dasselbe Resultat erhalten kann. Dieser Immunitätszustand ist nun nicht durch die einfache Anwesenheit von Bacillen im Organismus bedingt, sondern er geht erst aus einem engen Ineinanderwirken von Bacillus und Organismus hervor. Verhindert man dieses Ineinanderwirken, so tritt keine Immunität ein. Wir wissen zum Beispiel, daß virulente Tuberkelbacillen in Kollodiumsäcken ins Peritoneum von Kaninchen gebracht dort sich nicht nur nicht vervielfältigen, sondern nach einigen Monaten auch nicht mehr weiterverimpfbar sind. Dasselbe beobachteten Calmette und Guérin beim Rinde, dem sie im Vakuum mit virulenten Tuberkelbacillen beladene Bimssteinperlen unter die Haut der Wamme brachten, so daß die Bacillen vor dem Kontakt mit den Körperzellen bewahrt blieben. Auch hier waren, als nach 6 Monaten die Bimssteine operativ entfernt wurden, die in ihnen sich im Schutze vor jedem Leukocyten befindlichen Tuberkelbacillen nicht virulent für Meerschweinchen. Das Rind reagierte nie auf Tuberkulin und zeigte keine Spur von Immunität nach intravenöser Prüfung mit virulenten Bacillen.

Wir haben also Gründe anzunehmen, daß der Immunitätszustand mit einem symbiotischen Leben des virulenten oder avirulenten Tuberkelbacillus mit den cellulären Elementen des Organismus in Beziehung steht, die keineswegs fix, aber fixiert sind (lymphatische Zelle, Makrophage, Riesenzelle im Sinne Metschnikoffs).

Aus diesem symbiotischen Leben geht ein Zellkomplex hervor, der dem Lichen verglichen werden kann, der das Produkt der Symbiose einer Alge und eines Pilzes ist. Sobald dieser Komplex sich gebildet hat und solange er besteht, solange er den phagocytären Abwehrmaßnahmen entgeht, reagiert der Organismus gegen neue Infektionen derart, daß diese keine schädlichen Wirkungen auf ihn ausüben können.

---

Robert Koch hatte auf Grund seiner Beobachtungen bei experimenteller Reinfektion von tuberkulösen Meerschweinchen, die ihn zur Entdeckung des Tuberkulins geführt hatten, den Tuberkuloseimmunitätszustand eng an die



Tuberkulinhypersensibilität gebunden. Er hatte gesehen, daß die mit massiven Dosen von Tuberkelbacillen subcutan reinfizierten Tiere mit einer starken lokalen Nekrose reagierten und daß diese nekrotische Reaktion von keiner Nachbardrüsenerkrankung begleitet war, sondern allmählich vernarbte und ausheilte, anstatt wie bei der Erstinokulation sich fortschreitend zur Allgemeininfektion zu entwickeln. Die tuberkulösen Tiere zeigten sich also zu gleicher Zeit überempfindlich gegen Tuberkelbacillen als auch refraktär gegen Reinfektionen. Koch meinte nun, daß diese beiden Fähigkeiten auf einem gemeinsamen Mechanismus beruhten und daß die Reinfektion unwirksam sei, weil die reinjizierten Bacillen durch die nekrotische Reaktion eliminiert würden.

Die weiteren Forschungen haben aber gezeigt, daß es gelingt, an dem Kochschen Phänomen die Erscheinungen der Überempfindlichkeit und der Immunität deutlich voneinander zu trennen.

Wir entnehmen der wichtigen Studie von Boquet und Nègre die folgenden Zeilen:

„Bei tuberkulösen Meerschweinchen bewirkt die intradermale oder subcutane Injektion einer sehr schwachen Dose virulenter Bacillen weder eine sofortige Hypersensibilitätsläsion noch eine sich langsam entwickelnde Superinfektionsläsion (Römer): Die Immunität tritt allein in Erscheinung. Jeder Reinfektion auf demselben Wege in mittelstarker Dose folgt sehr schnell ein Kochsches Phänomen, aber die Nachbardrüsen bleiben unversehrt: Immunität und Hypersensibilität zeigen sich gleichzeitig; eine massive Reinjektion von Bacillen ins Peritoneum (Bail) oder in die Venen oder die Lungen (Besançon und de Serbonnes) ruft eine überstürzte, oft in einigen Stunden tödliche Allgemeinreaktion hervor, die allein die Hypersensibilität zum Ausdruck bringt.

Präpariert man Meerschweinchen mehrere Wochen lang durch Injektionen abgetöteter Tuberkelbacillen oder lebender Paratuberkelbacillen und injiziert ihnen dann 2—5 mg virulenter Bacillen in die Haut, so tritt am folgenden Tage eine Entzündungsreaktion auf, die in 3—4 Tagen zur Eiterung und Nekrose führt. Das so entstandene Geschwür vernarbt nun aber nicht, wie es beim gewöhnlichen Kochschen Phänomen der Fall ist, sondern es bleibt bestehen. Bald schwellen die regionären Lymphdrüsen an, und die Infektion breitet sich auf die übrigen Organe mit derselben Schnelligkeit und Intensität aus wie bei nicht vorbehandelten Kontrolltieren. Diese Tiere sind also ganz deutlich gegen Tuberkelbacillen überempfindlich, aber keineswegs immun.

Da nun aber bei Tuberkulösen doch Überempfindlichkeits- und Immunitätsreaktion zusammen vorkommen, muß man sich fragen, ob diese Phänomene bei infizierten Individuen einen völlig parallelen Verlauf nehmen, oder ob sich in bezug auf ihr zeitliches Auftreten, ihre Intensität und ihre Dauer Divergenzen feststellen lassen.

Debré und Bonnet behaupten, daß dieser Parallelismus tatsächlich bestände. Sobald ein Meerschweinchen gegen die Tuberkulinintradermoreaktion überempfindlich geworden sei, sei auch seine Reaktionsfähigkeit gegen Superinfektionen modifiziert und es reagiere mit einem Kochschen Phänomen.

In Wirklichkeit beginnt aber bei Meerschweinchen, die mit einer großen Dose virulenter Bacillen (0,1 bis 1 mg) infiziert sind, die Tuberkulinempfindlichkeit zwischen dem 5. bis 8. Tage, während Superinfektionen bis zum 15. Tage

angehen. Folglich geht die Tuberkulinüberempfindlichkeit der Immunität deutlich voraus.

Dagegen tritt die Überempfindlichkeit auf Bacilleneiweißkörper (Kochsches Phänomen), ganz gleich welches die Infektions- und die Reinfektionsdosen sein mögen, gleichzeitig mit der Widerstandsfähigkeit gegen Reinfektionen auf.

Aber dieses Zusammentreffen ist wahrscheinlich rein zufällig, denn die durch die BCG-Bacillen erzeugte Immunität stellt sich, wie Calmette und seine Mitarbeiter gezeigt haben, allmählich fortschreitend ein, und die Langsamkeit ihres Anwachsens steht im Gegensatz zu der Schnelligkeit, mit der die Überempfindlichkeit eintritt. So reagieren Meerschweinchen, die 50—100 mg BCG subcutan erhalten haben, schon nach 5 Tagen auf Tuberkulin, nach 18—20 Tagen antworten sie auf Reinokulationen virulenter Bacillen in oder unter die Haut mit einem Kochschen Phänomen. Jedoch ist ihre Empfänglichkeit für die Tuberkuloseinfektion in diesem Augenblicke kaum verändert, und ihre Widerstandsfähigkeit, die in dem erheblich verlangsamten Verlauf einer virulenten Reinfektion zum Ausdruck kommt, erreicht erst in der 4. bis 6. Woche nach der Schutzimpfung ihren Höhepunkt. Die Immunität tritt also später ein als die Überempfindlichkeit.

Nach einer intravenösen Schutzimpfung von 50—100 mg BCG geben Rinder eine positive subcutane Tuberkulinreaktion; aber sie reagieren unregelmäßig auf intradermale oder conjunctivale Tuberkulinproben. Nichtsdestoweniger zeigen sie sich gegen eine schwere virulente Prüfung refraktär. Manchmal sogar hören diejenigen Tiere, deren Haut sich auf Tuberkulin empfindlich gezeigt hatte, zwischen dem 4. und 6. Monat auf, auf die intradermale Tuberkulinreaktion zu reagieren, während ihre Immunität mehr als 12 Monate intakt bleibt (Calmette und Guérin). So entspricht einer mittelmäßigen und vorübergehenden Überempfindlichkeit eine vollständige und dauerhafte Resistenz gegen Prüfungsinfektionen.

Tuberkulöse Überempfindlichkeit und Immunität stellen also mehr dar als „zwei Momente desselben Phänomens“ (Rolland). Sie sind zwei verschiedene Zustände, zwei trennbare Reaktionsweisen der infizierten (oder geimpften) Organismen auf bacilläre Reinokulationen; die eine manifestiert sich durch lokale Entzündungs- und Nekroseerscheinungen von kurzer Dauer, durch eine Herdreaktion und eine Allgemeinreaktion, die in einigen Stunden zum Tode führen kann; die andere kommt in der wachsenden Widerstandsfähigkeit gegen Superinfektionen zum Ausdruck.

Das Interesse, das diesen vergleichenden Studien anhaftet, ist nicht nur ein theoretisches. In der Praxis deutet man in der Tat oft die Variationen der tuberkulösen Allergie, die man im Verlauf verschiedener physiologischer und pathologischer Zustände beobachtet, als ein Nachlassen der allgemeinen Immunität und schreibt ihnen einen hohen prognostischen Wert zu.

Es scheint uns, daß diese Ansicht richtig gestellt werden muß. Zweifellos können gewisse interkurrente Infektionskrankheiten beim Menschen das Erwachen und die Ausbreitung mehr oder weniger latenter tuberkulöser Läsionen begünstigen. Aber die hemmende Wirkung dieser Krankheiten auf die Reaktionsfähigkeit der Haut und ihre verschlimmernde Wirkung auf tuberkulöse Herde beruhen nicht auf dem gleichen Mechanismus. Es gibt auch mancherlei

Zustände, in denen die Tuberkulinempfindlichkeit erlischt, während die Resistenz gegen Superinfektionen unverändert bleibt, und umgekehrt beeinflussen zahlreiche biologische, chemische und physikalische Faktoren die Entwicklung der Tuberkulose, verlangsamen oder beschleunigen sie, ohne irgendeinen Einfluß auf die lokale oder allgemeine Hypersensibilität auszuüben.“

Nicht in diesen banalen Entzündungs- oder Nekrosereaktionen kommt der tuberkulöse Immunitätszustand zum Ausdruck. Die Experimente von Allen, Krause und Dorothy Peters, dann die von Debré und Bonnet zeigen, daß bei tuberkulösen Meerschweinchen die wirkliche Zellreaktion der Reinfektion, d. h. die spezifische Tuberkelaufbaureaktion geändert ist, wenn nicht in ihrem Aussehen und ihren anatomischen Kennzeichen, so doch zum mindesten in ihrer Schnelligkeit und ihrer Fortentwicklung.

Wir zitieren Boquet und Nègre weiter: „Injiziert man Meerschweinchen einige Zeit nach einer Inokulation schwach virulenter Bacillen mehrere hundert virulente Tuberkelbacillen in die Haut, so reagieren die Tiere zunächst mit einer lokalen allergischen Entzündungsreaktion, die in 2–3 Tagen vorübergeht. Vom 4. Tage ab bemerkt man an der Inokulationsstelle die Bildung eines tuberkulösen Knötchens, das bis zur 4. Woche rasch wächst, manchmal ulceriert, dann aber zurückgeht und verschwindet. Bei nicht vorinfizierten Kontrolltieren verläuft die erste Woche nach der Inokulation symptomlos. Dann erst tritt das tuberkulöse Knötchen auf, das sich langsam vergrößernd geschwürig zerfällt und in diesem Zustande bestehen bleibt, während die tuberkulöse Infektion auf den ganzen Organismus übergreift (A. Krause und D. Peters).

Nach Debré und Bonnet sind bei Meerschweinchen, denen alle 5 Tage Tuberkelbacillen in die Haut injiziert werden, die beiden ersten dadurch entstehenden Hautknötchen und die Reaktionen der Nachbardrüsen identisch; aber die dritten, vierten und fünften Knötchen erscheinen nach einer kürzeren Inkubationsperiode als die vorangehenden, sie nehmen nur wenig an Volumen zu, ulcerieren nicht und rufen nur sehr schwache Drüsenreaktionen hervor.

Zwei Punkte sind in diesem eigenartigen Phänomen zu betrachten: einerseits die immer kürzere Inkubation der Reinfektionsknötchen, die im gleichen Maße sich verkürzt, als man sich von dem Zeitpunkt der ersten Inokulation entfernt, andererseits ihre beschleunigte und abortive Entwicklung.

Dieses Abortieren der nacheinander folgenden Knötchenläsionen bringt die wachsende Immunisierung der tuberkulösen Tiere gegen exogene Reinfektionen zum Ausdruck; die Verkürzung der Inkubation dagegen entspricht einer cellulären proliferativen Hyperaktivität, die zweifellos, obwohl man gegenwärtig nicht den experimentellen Beweis dafür liefern kann, durch humorale Modifikationen — d. h. eine echte Sensibilisierung bedingt ist.

Aber im Gegensatz zu der Hypothese von Debré und Bonnet scheint diese Form der Tuberkulosehypersensibilität nicht an die Tuberkulinempfindlichkeit gebunden, die viel überstürzter auftritt und unendlich lange besteht. Zudem ist diese Reaktionsweise nicht nur der Tuberkulose eigentümlich. Sie entspricht in allen Punkten der beschleunigten Vaccinereaktion von v. Pirquet. Nocard hatte sie beim Rotz und Ch. Nicolle bei der Lepra angezeigt, bei der die Inkubation der primären Leprome bei einem dreimal reinfizierten Tiere von 62–68 Tagen für die primären Leprome auf 13 Tage für die sekundären und 6 Tage für die tertiären Leprome zurückgeht. Sie wurde von Ch. Nicolle

und Manceaux für die cutane Leishmaniose angezeigt. Wir (Boquet und Nègre) haben sie 1919 bei einer Pilzaffektion, der epizootischen Lymphangitis der Einhufer beobachtet, wo sie sich mit der Klarheit eines Schemas darstellt.

Dieses Phänomen bezeugt, daß tuberkulöse Meerschweinchen auf Reinfektionen nicht nur mit banalen Entzündungs- und Nekroseerscheinungen (Kochsches Phänomen), sondern auch mit dem überstürzten Aufbau eines typischen Tuberkels reagieren.

Wir halten von allen diesen Tatsachen die folgenden Punkte fest: In der gleichen Zeit, in der die tuberkulösen Meerschweinchen eine wachsende Widerstandsfähigkeit erwerben, modifiziert sich ihre Reaktionsfähigkeit auf exogene Reinfektionen in dem Sinne einer cellulären Hyperaktivität. Je nach dem Intervall, der die Superinfektion von der Erstinfektion trennt, entwickeln sich die Superinfektionsläsionen verschieden: bald entwickeln sie sich unaufhörlich weiter und machen, mehr oder weniger durch entzündliche und eitrigere Reaktionen eines Kochschen Phänomens maskiert, mit gesteigerter Geschwindigkeit dieselben degenerativen Veränderungen durch wie die Anfangsläsion, bald bilden sie sich nach und nach zurück, werden nur von einer schwachen Reaktion der Nachbardrüsen begleitet, ulcerieren und vernarben dann; bald abortieren sie sehr schnell, beteiligen nicht die Lymphdrüsen und heilen, ohne Spuren zu hinterlassen.

Durch die spezifische Aufbaureaktion, deren Aussehen, Entwicklung und Dauer mit dem Alter und der Intensität der Erstinfektion wechselt, knüpft sich die Tuberkulosehypersensibilität an die Immunität.“

## **E. Die Schutzimpfung der neugeborenen Kinder durch den BCG.**

### **I. Tuberkulosesterblichkeit der Kinder von 0—1 Jahr. Häufigkeit und Schwere der Tuberkuloseinfektion in der frühesten Kindheit. Die intrauterine Infektion.**

Als Calmette seine Forschungen über die Häufigkeit und Schwere der Tuberkuloseinfektion bei Menschen verschiedener Rassen und Altersstufen anstellte, wurde er auf die Tatsache aufmerksam, daß die Tuberkulose in allen alten Kulturländern schon unter den allerjüngsten Kindern und besonders den Kindern tuberkulöser Mütter oder Kindern, die in der Umgebung tuberkulöser aufwachsen, zahlreiche Opfer fordert. Sie ist fast unvermeidlich für jedes von einer lungenschwindsüchtigen Mutter genährtes Kind. Diese infiziert ihren Säugling sozusagen durch jede ihrer Gesten, durch ihre Hände, durch ihr Taschentuch, durch ihren Speichel und durch ihre Küsse, und diese Infektion ist durch ihre Fortdauer und ihre Masse derartig schwer, daß viele Pädiater versichern, daß in solchen Fällen die Sterblichkeit vor Ablauf des ersten Jahres 57% erreicht oder überschreitet, während, wenn die Ansteckung erst nach Ende des ersten Jahres erfolgt, zwischen 1—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren die Todesgefahren auf 1,66% fallen.

Nach Cocault-Duvergne beträgt die Sterblichkeit bei vor Ende des ersten Lebensjahres erworbener Tuberkulose 35%, während sie bei der im zweiten Jahre erfolgten Ansteckung fast null wird.

Die Krankenhausstatistiken sprechen in demselben Sinne. Man stellt in allen Ländern fest, daß die in den ersten Wochen nach der Geburt und bis zum 8. Monat erfolgende Infektion fast immer tödlich ist. Vom 8.—12. Monat ist ihre Schwere ein wenig geringer. Vom 12.—15. wird sie von neuem beträchtlich, dann sinkt sie vom 16.—24. Monat, um in der Folge bis zum Jünglingsalter sehr schwach zu werden. Wenn die Tuberkuloseinfektion sich erst nach 2 Jahren äußert, ist ihre Prognose unendlich weniger schwer; sie nimmt dann eine chronische Form an. Die Tuberkulose lokalisiert sich in den Drüsengruppen, Gelenken und Knochen und ruft unter dem Einfluß gelegentlicher Reinfektionen exogenen oder endogenen Ursprungs (verkäster Tuberkel, dessen Inhalt sich in ein Blutgefäß ergießt) in der Pubertät oder im erwachsenen Alter die Lungenphthise oder andere Tuberkuloseformen von wechselnder Schwere je nach den besonders befallenen Organen hervor.

Man kann heute seit den Arbeiten von v. Pirquet und Hamburger, die denen von Calmette über diesen Gegenstand vorausgegangen sind, nicht mehr daran zweifeln, daß die Tuberkulose des Jünglings- und Mannesalters in der unendlichen Mehrzahl der Fälle (außer in Gegenden, wo diese Krankheit nur wenig verbreitet ist) die mehr oder weniger späte und geräuschvolle Manifestierung einer vorherbestehenden Infektion ist, die in früher Kindheit erworben und durch eine oder mehrere massive Reinfektionen aktiviert wurde. Sie ist so nach dem Ausspruche Behrings der letzte Vers eines Liedes, das von der Mutter oder der Amme an der Wiege des Säuglings gesungen wurde.

Wir müssen uns jedoch von der Sterblichkeit der Kinder tuberkulöser Mütter während ihres ersten Lebensjahres mit aller Genauigkeit Rechenschaft geben, um den Wert einer Methode beurteilen zu können, die die Kinder durch Impfung gleich nach der Geburt mit dem BCG vor der Krankheit bewahren will. Zu diesem Zwecke hat Calmette im Jahre 1925 bei allen Fürsorgestellten, die in 24 Departements Frankreichs damals eine unmittelbare Überwachung der ihnen bekannten tuberkulösen Familien ausübten, Nachforschungen angestellt.

Aus den Antworten ging folgendes hervor:

Von 1362 tuberkulösen Frauen (davon 248 in Paris und Umgebung), die im Jahre 1922 entbunden worden waren, lebten am 1. Januar 1925 nur noch 623, d. h. 46% (davon 145 in Paris und Umgebung).

Von den 1364 Kindern (es gab zweimal Zwillingsgeburten), die im Jahre 1922 von diesen tuberkulösen Müttern geboren waren, starben während des ersten Lebensjahres 327, d. h. 24%. In Paris starben sogar 32,6% dieser Kinder.

Léon Bernard, R. Debré und Lelong erhoben in einem anderen Fürsorgewerk an Kindern, die so früh wie möglich nach der Geburt von ihren tuberkulösen Müttern getrennt wurden, folgende Zahlen:

Von 171 in Pflegestellen untergebrachten Kindern (von denen 17 schon bei der Unterbringung auf Tuberkulin reagierten, also schon infiziert waren) starben 13, d. h. 7,6%.

Von 66 Kindern, die aus verschiedenen Gründen nicht in Fürsorge gebracht werden konnten, starben innerhalb kürzester Zeit 66, d. h. 80% und zwar fast alle vor Ablauf des ersten Lebensjahres.

Forßner findet auf Grund von Beobachtungen an der Kinderklinik von Stockholm, daß 70% der von tuberkulösen Müttern geborenen und von ihnen aufgezogenen Kinder vor Beendigung des ersten Lebensjahres sterben.

Fallose hat in den Fürsorgestellten der belgischen Liga gegen die Tuberkulose bei Kindern, die von tuberkulösen Müttern geboren und mit ihnen unter der Überwachung

von Gesundheitspflegerinnen in Kontakt geblieben waren, eine Tuberkulosesterblichkeit von 20% während ihres ersten Lebensjahres festgestellt.

In London fanden G. Lissant Cox, A. Salusbury und M. Nalty vom Gesundheitsministerium für eine einzige Fürsorgestelle eine Mortalität von 22%.

Alle diese Zahlen sind bemerkenswert übereinstimmend. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß sie sich auf Kinder beziehen, deren Mütter von sozialen Hilfswerken überwacht und über Gesundheitspflege unterrichtet wurden, so daß für viele dieser Kinder die Ansteckungsgefahren weniger schwer waren.

Wenn wir nun die niedrigste Durchschnittszahl, die Calmettes Nachfrage ergab, in Betracht ziehen, so können wir versichern, daß in Frankreich mehr als 25% der von einer tuberkulösen Mutter geborenen oder in einer tuberkulös infizierten Familie aufwachsenden Kinder während ihres ersten Lebensjahres der Tuberkuloseinfektion erliegen.

Der Vergleich der Tuberkulosesterblichkeit der in infizierter Umgebung geborenen und aufwachsenden Kinder, die mit dem BCG geimpft sind, mit Kindern gleichen Alters und gleicher Lebensbedingungen, die nicht geimpft worden sind, wird uns erlauben, den Wert der praktischen Durchführung der prophylaktischen Schutzimpfung zu ermessen.

### Frühzeitige massive und intrauterine Infektion.

Von vornherein sehen wir der Wirksamkeit der BCG-Schutzimpfung gewisse Grenzen gesetzt. Es sind das vor allem die überaus frühen und massiven Infektionen in den ersten 3 Lebenswochen, denen wohl alle in den ersten 3 Lebensmonaten erfolgenden Todesfälle an Tuberkulose zuzuschreiben sind. Ihnen gegenüber muß die Schutzimpfung, deren Wirksamkeit erst nach etwa 3 Wochen beginnt, natürlich versagen.

Wirkungslos ist die BCG-Schutzimpfung auch gegen die intrauterinen Infektionen durch das tuberkulöse Ultravirus, deren Bedeutung in jüngster Zeit zuerst durch die Arbeiten von Calmette und Valtis (1925) erkannt worden ist. Bekanntlich stirbt eine nicht unbeträchtliche Zahl von Kindern tuberkulöser Mütter in den ersten Tagen oder Monaten ihres Lebens an progressiver Ernährungsstörung, ohne bei der Autopsie die geringste tuberkulöse Veränderung zu zeigen. Trotz dieses Fehlens eines anatomischen Befundes ist aber ein Teil dieser Kinder durch ein tuberkulöses Ultravirus infiziert, dessen Vorhandensein nur in der Weise nachgewiesen werden kann, daß man die Organe des betreffenden Kindes nach einfachem Zerreiben oder nach Filtration durch bakterien-dichte Filter Meerschweinchen injiziert. Diese Inokulation ruft bei den Tieren eine geringgradige Schwellung der Lymphdrüsen, besonders der tracheobronchialen Lymphdrüsen hervor, in denen man nach sorgfältiger Untersuchung die normalen säurefesten Formen der Tuberkelbacillen nachweisen kann. Dieses Ultravirus, das auch in Filtraten junger Tuberkelbacillenkulturen vorhanden ist, ist imstande, die Placenta zu durchdringen und den Fetus zu infizieren; denn wenn man solche Tuberkelbacillenfiltrate trächtigen Meerschweinchen injiziert, findet man in den Organen der Feten Tuberkelbacillen, die keine anatomischen Veränderungen erzeugt haben. F. Arloing und Dufourt einerseits, Calmette, Valtis, Lacomme und Couvelaire andererseits haben zahlreiche Beweise für die relative Häufigkeit gebracht, mit der sich so die Infektion des Fetus vollzieht, selbst in Fällen, in denen die Tuberkulose der Mutter nicht besonders schwer ist.

Die Beobachtungen Couvelaires, die von den Geburtshelfern aller Länder bestätigt worden sind, haben gezeigt, daß in den Entbindungsanstalten viele Kinder tuberkulöser Mütter, die von ihrer Mutter von der Geburt an getrennt waren, ohne ersichtliche Ursache im Laufe der ersten Wochen ihres Lebens zugrunde gehen. Das Verhältnis dieser sogenannten „unerklärten“ Todesfälle schwankt zwischen 12<sup>o</sup>/<sub>o</sub> und 38<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

Es scheint jetzt sicher, daß ein Teil dieser Todesfälle, den man auf wenigstens ein Fünftel schätzen kann, einer transplacentaren Infektion durch das tuberkulöse Ultravirus zuzuschreiben ist, während der größere Teil durch die mangelhaften Ernährungsbedingungen erklärt ist, die die Trennung von der Mutter mit sich bringt.

Das tuberkulöse Ultravirus ist aber unfähig, die typischen Veränderungen (Tuberkel, Verkäsung) zu erzeugen, denen die große Masse der Tuberkulösen erliegt. Diese rühren von einer Ansteckung nach der Geburt her und gegen sie wendet sich mit Erfolg die BCG-Schutzimpfung.

## II. Erste Impfversuche der Neugeborenen. (Juli 1921 bis Juli 1924.)

Nachdem Calmette und Guérin die immunisierenden Eigenschaften des BCG-Bacillus, sowie seine völlige Unschädlichkeit für alle empfindlichen Säugtiere und das Geflügel festgestellt hatten, meinten sie, daß man ohne Gefahr den Versuch einer Schutzimpfung gegen die Tuberkulose beim Menschen machen könne.

Sie hielten dieses Experiment indessen nur dann für aussichtsvoll, wenn es an ganz jungen Kindern in den ersten Tagen nach ihrer Geburt unternommen würde, weil man nur in diesem Alter — außer dem zum Glück seltenen Falle einer Infektion in utero durch das tuberkulöse Ultravirus — hoffen kann, sich an von jeder Infektion noch unberührte Menschen zu wenden. Andererseits wissen wir, daß beim Neugeborenen in den ersten Tagen des Lebens das Absorptionsvermögen des Dünndarmes gegenüber Mikroben und Antitoxinen sehr deutlich ist, während es später beträchtlich vermindert ist. Man kann also beim Neugeborenen den Nahrungsweg benutzen, der von Eltern und Pflégern immer viel leichter angenommen wird als der subcutane.

Man mußte endlich, um die Methode praktisch durchführbar zu machen, zulassen, daß — wie Calmette und Guérin es auch bei der Impfung der jungen Kälber getan hatten — die geimpften Kinder bei ihrer tuberkulösen Mutter blieben und nur durch leicht durchführbare häusliche hygienische Maßnahmen vor massiven Ansteckungen bewahrt würden.

Nach ersten sehr ermutigenden Versuchen von Weill-Hallé und Turpin (Juli 1921 bis Juni 1922) an 120 Kindern, denen am 3., 5. und 7. Tage nach der Geburt je 2 mg BCG per os gegeben wurden und die die völlige Unschädlichkeit der Impfung zeigten, wurde die Dosis für jede der 3 BCG-Gaben auf 1 cg, d. h. im ganzen auf 3 cg oder eine Milliarde und zweihundert Millionen Bacillen festgesetzt.

Von Juli 1922 bis Ende 1925 haben Weill-Hallé und Turpin so 317 Kinder geimpft, deren Schicksal sie bis zum 1. Januar 1927 verfolgen konnten. 236 von ihnen leben in einem anscheinend tuberkulosefreien Milieu, während 76 in infizierter Umgebung geboren und aufgewachsen sind. Von diesen 317 Kindern erlagen 14 verschiedenen nicht tuberkulösen Krankheiten.

Von 76 in infizierter Umgebung aufgewachsenen Kindern sind 24 von tuberkulösen Müttern geboren, unter anderem 2 Zwillinge, die gegenwärtig 19 Monate alt sind und ein Mädchen, das von seiner tuberkulösen Mutter genährt und von seiner phthisischen Großmutter erzogen wurde. Dieses letzte Kind ist 25 Monate alt und in sehr guter Gesundheit. Von diesen 76 Kindern ist ein einziges an Tuberkulose gestorben, d. h. 1,5%.

Die Gewichtszunahme aller geimpften Kinder in tuberkulöser und tuberkulosefreier Umgebung war sehr regelmäßig, so daß man aus diesen ersten unter den besten Bedingungen und dauernder ärztlicher Kontrolle gemachten Versuchen schließen konnte, daß die Schutzimpfung keinen schädlichen Einfluß auf die Gesundheit ausübt und die Entwicklung der Säuglinge nicht ungünstig beeinflußt.

### III. Ausdehnung und Ergebnisse der Schutzimpfung der Neugeborenen in Frankreich vom 1. Juli 1924 bis 1. Januar 1927.

Vom 1. Juli 1924 ab wurde darauf das Vaccin allen Ärzten, die es gebrauchen wollten, besonders für die Kinder tuberkulöser Mütter und die sonstige in ihrem häuslichen Milieu der Ansteckung ausgesetzten Kinder zur Verfügung gestellt. Über jeden Impfling wurden soweit wie möglich genaue Auskünfte eingeholt und über die Wachstumsbedingungen, die infizierenden Kontakte, denen er ausgesetzt war, über seinen Gesundheitszustand nach 1 Jahr, 18 Monaten, 2 Jahren und mehr und gegebenenfalls über die Todesursachen Buch geführt.

Um die Zusammenstellung dieses Materials so objektiv wie möglich zu machen, haben Calmette und Guérin einen Berufsstatistiker, M. Moine, vom Nationalkomite zur Abwehr der Tuberkulose gebeten, diese Aufgabe zu übernehmen, was dieser in dankenswerter Weise getan hat.

Wir bringen den von Moine erstatteten Bericht, der sich ausschließlich auf Kinder bezieht, die vor mehr als einem Jahr geboren und geimpft waren, während dieser ganzen Zeit mit Tuberkulösen in Kontakt lebten und über deren Befinden man seit weniger als 3 Monaten Nachricht hatte.

Die Zahl der Kinder, für die diese Bedingungen zuträfen, betrug 969. Sie verteilen sich folgendermaßen:

1. Kontakt mit der tuberkulösen Mutter: 303 = 31,4%, darunter 269 seit 1–2 Jahren und 34 seit mehr als 2 Jahren geimpft.

In dieser Gruppe gab es 17 Todesfälle, darunter 2 an als tuberkulös angesehenen Krankheiten (Meningitis mit 11 und 6 Monaten). Die allgemeine Sterblichkeit der Gruppe beträgt also 6,3%, die Tuberkulosesterblichkeit 0,7%.

2. Kontakt mit dem tuberkulösen Vater: 288 = 29,7%, darunter 264 seit 1–2 Jahren und 24 seit mehr als 2 Jahren geimpft. Unter ihnen sind 15 Todesfälle erfolgt, davon 3 an Tuberkulose (Meningitis mit 7, 2 und 12 Monaten). Die allgemeine Sterblichkeit der Gruppe beträgt demnach 5,69%, die Tuberkulosesterblichkeit 1,14%.

3. Kontakt mit tuberkulösem Vater und tuberkulöser Mutter: 35, davon 31 seit 1–2 Jahren, 4 seit mehr als 2 Jahren geimpft. 4 Todesfälle,



davon keiner an Tuberkulose (3 an Gastroenteritis mit 17 Tagen, 6 Wochen und 7 Monaten, 1 durch Darmverschluß mit 11 Monaten).

Die allgemeine Sterblichkeit beträgt 12,9%, die Tuberkulosesterblichkeit 0.

4. Kontakt mit tuberkulösen Seitengliedern: 86, davon 82 seit 1—2 Jahren und 4 seit mehr als 2 Jahren geimpft. 4 Todesfälle, darunter 1 an Tuberkulose (Meningitis mit 1½ Monaten).

Die allgemeine Sterblichkeit dieser Gruppe beträgt 4,97%, die Tuberkulosesterblichkeit 1,22%.

5. Kontakt nicht angegebener Natur: 257 Kinder. Davon 236 seit 1—2 Jahren und 21 seit mehr als 2 Jahren geimpft. 39 Todesfälle, darunter nur 1 an Tuberkulose (Meningitis mit 2½ Monaten).

Allgemeine Sterblichkeit der Gruppe 16,5%, Tuberkulosesterblichkeit 0,5%.

6. Seit der Geburt abgesonderte und in Pflege gegebene Kinder: 13, davon 12 seit 1—2 Jahren und 1 seit mehr als 2 Jahren geimpft. 1 Todesfall mit 14 Monaten, höchstwahrscheinlich an tuberkulöser Meningitis.

### Gesamtergebnisse.

Für die 969 seit 1—2 Jahren geimpften Kinder beträgt die allgemeine Sterblichkeit 8,9% und die Tuberkulosesterblichkeit 0,8%.

Unter den seit mehr als 2 Jahren geimpften ist kein Todesfall zu verzeichnen.

Die Todesursachen der an nicht tuberkulösen Krankheiten gestorbenen Kinder sind:

Athrepsie . . . . .	11
Bronchopneumonie . . . . .	7
Gastroenteritis . . . . .	11
Kongenitale Mißbildung . . . . .	2
Ulceröse Pharyngitis . . . . .	1
Darmverschluß . . . . .	1
Cholera infantum . . . . .	1
Masern . . . . .	1
Keuchhusten . . . . .	1
Lungenentzündung . . . . .	1
Bronchitis . . . . .	1
Asphyxie . . . . .	1
Nicht spezifizierte Ursachen . . . . .	31

Summe . . . . . 72

„Wenn man annehmen will, was sicher nicht der Wahrheit entspricht, daß alle Todesfälle aus nicht spezifizierten Ursachen der Tuberkulose zuzuschreiben sind, würde die Tuberkulosesterblichkeit für die Gesamtheit der 969 Kinder in Kontakt die Höchstziffer von 3,9% erreichen, eine Zahl, die noch beträchtlich unter der Durchschnittsterblichkeit der nicht geimpften Kinder der gleichen Gruppe liegt, die für ganz Frankreich 24% und für Paris 32,6% beträgt.“

„Wir glauben genauer zu sein, wenn wir sagen, daß die Sterblichkeit an Tuberkulose für die seit 1—2 Jahren geimpften Kinder nahezu 1% beträgt, während sie für die nicht geimpften etwa 26% beträgt.“

Dr. Y. Biraud von der Hygieneabteilung des Völkerbundes hat seinerseits unabhängig von M. Moine das Studium von 1877 Kartothekblättern von Kindern vorgenommen, die in den Jahren 1924—1926 mit BCG geimpft waren

und von denen 1050 mit Tuberkulösen und 487 mit ihrer tuberkulösen Mutter in Kontakt lebten.

In diesen beiden letzten Gruppen erhob sich die allgemeine Sterblichkeit aus allen Ursachen auf 7,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub> bzw. 6,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub> im Laufe des ersten Jahres und auf 1,88<sup>0</sup>/<sub>0</sub> und 1,04<sup>0</sup>/<sub>0</sub> im Laufe des zweiten Jahres. Diese Zahlen sind mit Hilfe einer besonders genauen Methode, der der sogenannten „Lebenstafeln“, berechnet worden.

Die Tuberkulosesterblichkeit der beiden Gruppen im Laufe des ersten Lebensjahres betrug nur 1,55<sup>0</sup>/<sub>0</sub> bzw. 2,46<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Sie war praktisch gleich Null im Laufe des zweiten Jahres.

Wenn man die Zahlen der oben angezeigten allgemeinen Sterblichkeit der in Kontakt befindlichen, aber geimpften Kinder mit denen der nicht geimpften allgemeinen Bevölkerung vergleicht, bemerkt man, daß die Sterblichkeit der Geimpften deutlich unter der der Nichtgeimpften liegt. In der Tat betrug die kindliche Durchschnittsterblichkeit (0—1 Jahr) im Laufe der 2 Jahre, während der die in Frage stehenden Impfungen ausgeführt wurden, in Frankreich 8,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub><sup>1</sup>. Es wäre natürlich gewesen, sich bei den Geimpften auf eine höhere Sterblichkeit gefaßt zu machen, da sie zum großen Teil einer Bevölkerungsschicht angehören, in der die Kindersterblichkeit normalerweise über dem allgemeinen Durchschnitt liegt.

Noch erstaunlicher ist der Vergleich der Sterblichkeit der in tuberkulösem Milieu lebenden geimpften (6,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) und nicht geimpften Kindern (24<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Die kleinere Sterblichkeitsziffer der Geimpften scheint auf das Ausscheiden des größten Teiles der Tuberkulose Todesfälle zurückzuführen zu sein.

#### IV. Ergebnisse bis zum 1. Dezember 1927.

Die bis zum 1. Dezember 1927 fortgeführten Statistiken unterrichten uns über die allgemeine und die Tuberkulosesterblichkeit der seit mehr als 1 Jahre geimpften Kinder von 1—3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren. Es ist für diese Gruppe von Kindern aber schwieriger, die entsprechenden Vergleichszahlen gleichaltriger ungeimpfter in ansteckender Umgebung lebender Kinder zu erhalten.

Im Jahre 1925 betrug die allgemeine Sterblichkeit der Kinder von 1—4 Jahren in Frankreich 1,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, ihre Tuberkulosesterblichkeit 0,14<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Es fehlen aber Statistiken über die Sterblichkeit der gleichaltrigen in tuberkulöser Umgebung lebenden Kinder.

Wir wissen indessen aus klinischen Beobachtungen, daß zahlreiche während des ersten Lebensjahres erfolgte Ansteckungen sich durch fortschreitende Läsionen erst im Laufe des zweiten Jahres und ziemlich selten noch später äußern. Das zeigen sehr deutlich die Krankenhausstatistiken, im besonderen

<sup>1</sup> Sie schwankte in den letzten 6 Jahren von 11,6—8,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Sie betrug während derselben 6jährigen Periode in

Belgien . . . . .	9,5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Holland . . . . .	7,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Schweiz . . . . .	6,5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
England und Wales . . . . .	7,5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Schottland . . . . .	9,2 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Deutschland . . . . .	12,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

die, welche Landouzy im Jahre 1886 zusammengestellt hatte, und später die von H. Barbier und Bondon.

Nach Landouzy kommen von 100 kindlichen Todesfällen in den Pariser Hospitälern auf Tuberkulose:

27,8 Todesfälle von 0—1 Jahr,  
26,2 „ „ 1—2 Jahren.

Nach H. Barbier und Bondon sterben auf 1000 Kinder an Tuberkulose:

30—60 von 0—1 Jahr,  
12 „ 1—2 Jahren,  
11 „ 2—3 „  
7 „ 3—4 „

Hamburger in Wien gibt ähnliche Zahlen, während Heubner im Jahre 1889 angab, daß 42% der Tuberkulose-todesfälle an seiner Klinik Kinder von 0—1 Jahr und 14,2% Kinder von 1—2 Jahren betrafen.

Man kann demnach annehmen, daß im Alter von 1—4 Jahren halb so viel Kinder an Tuberkulose sterben wie von 0—1 Jahr.

Die Abnahme der Todesfälle an Tuberkulose vom Ende des zweiten Jahres und besonders des dritten Jahres an beweist aber, daß, wenn dieses Alter überschritten ist, Ansteckungen nur ausnahmsweise massiv genug sind, um eine schwere und schnelle Entwicklung der Krankheit zu bedingen. Daraus folgt, daß, wenn die Kinder während der ersten 3 Jahre durch BCG-Impfung geschützt waren, sie in der Folge um so größere Aussichten haben, den Wirkungen zufälliger Ansteckungen zu entgehen, da ihre Lebensbedingungen sie in unendlich kleinerem Maße der Infektion aussetzen.

Seit dem 1. Juli 1924 bis zum 1. Dezember 1927 sind in ganz Frankreich 52 772 Kinder bei ihrer Geburt mit dem BCG geimpft worden.

5749 von ihnen sind von tuberkulösen Müttern geboren oder leben in tuberkulösinfizierter Umgebung, und ihr Schicksal wird an Hand der Akten regelmäßig verfolgt.

Von diesen 5749 in tuberkulösem Kontakt lebenden Kindern waren 3808 am 1. Dezember 1927 jünger als 1 Jahr und 1941 waren 1—3½ Jahre alt. Betrachten wir zuerst diese letzten. Sie haben im ganzen 21 Todesfälle geliefert, darunter nur 4 an als tuberkulös angesehener Krankheit.

Die allgemeine Sterblichkeit (aus allen Krankheitsursachen) für diese 1941 geimpften und seit 1—3½ Jahren in Kontakt befindlichen Kinder betrug 1,2%. Sie lag folglich um 0,4% unter der (1,6%) der Kinder der Altersgruppe von 1—4 Jahren, die nicht geimpft in oder außer tuberkulösem Kontakt lebten.

Diese Verminderung der allgemeinen Sterblichkeit mißt den durch die präventive Schutzimpfung erzielten Gewinn unabhängig von allen diagnostischen Irrtümern über die Todesursachen.

Nach Alter und Natur des tuberkulösen Kontaktes verteilen sich diese 1941 Kinder folgendermaßen:

Alter: von 1—2 Jahren	(am 1. Dezember 1927)	. . . . .	1024
„ 2—3 „	(am 1. Dezember 1927)	. . . . .	812
„ 3—3½ „	(am 1. Dezember 1927)	. . . . .	105
	Gesamt		1941

## Natur des Kontaktes:

Mutter . . . . .	628
Vater . . . . .	669
Mutter und Vater . . . . .	102
Großeltern und andere . . . . .	542
Gesamt	1941

Die Sterblichkeit an Tuberkulose (4 Todesfälle im ganzen für 1941 in Kontakt befindliche Kinder) betrug nur 0,2%, während sie für ganz Frankreich und auf die Gesamtheit der nicht geimpften in oder außer tuberkulösem Kontakt lebenden Kinder 0,14% beträgt.

Es ist wichtig mitzuteilen, daß von den 1941 geimpften und in tuberkulösem Kontakt befindlichen Kindern von 1—3½ Jahren das älteste, das einer als tuberkulös angesehenen Krankheit erlag, 16 Monate alt war. Über dieses Alter hinaus hat sich kein verdächtiger Todesfall ereignet.

Als Ursachen der 21 angezeigten Todesfälle sind folgende Krankheiten angegeben worden:

Diphtherie . . . . .	1
Masern . . . . .	2
Keuchhusten . . . . .	1
Grippe-Bronchopneumonie . . . . .	5
Gastroenteritis . . . . .	7
Encephalitis lethargica . . . . .	1
Meningitis . . . . .	4

Am 1. Dezember 1927 waren 917 dieser 1941 Kinder 2—3½ Jahre alt. Da kein Todesfall an als tuberkulös angesehener Krankheit unter ihnen vorgekommen ist, beträgt die Tuberkulosesterblichkeit dieser Gruppe Null.

Es sind ferner die Blätter von 3808 Kindern vorhanden, die am 1. Dezember 1927 seit weniger als einem Jahre geimpft waren und mit tuberkulösen Eltern in Kontakt leben. Bis zu diesem Tage hat man unter ihnen 118 Todesfälle gezählt. Ihre allgemeine Sterblichkeit aus allen Krankheitsursachen beträgt demnach 3,1%, während in Frankreich die allgemeine Sterblichkeit der nicht geimpften, in oder außer tuberkulösem Kontakt befindlichen Kinder 8,5 auf 100 Lebendgeborene beträgt.

Die allgemeine Sterblichkeit von 0—1 Jahr ist also bei den in tuberkulösem Kontakt befindlichen geimpften Kindern um mehr als die Hälfte kleiner als bei den in oder außer Kontakt befindlichen nicht geimpften Kindern.

Für diese 3808 in tuberkulösem Kontakt befindlichen und geimpften Kinder beträgt die Tuberkulosesterblichkeit bis zu einem Jahr 0,9% (34 Todesfälle), während diese bei den nicht geimpften und unter denselben tuberkulösen Ansteckungsbedingungen lebenden Kindern zwischen 24% (kleinste Zahl der von den Fürsorgestellten überwachten Kinder) und 70—80% schwankt.

Dänemark soll für die in Kontakt befindlichen und nicht geimpften Kinder von 0—1 Jahr eine Tuberkulosesterblichkeit von nur 7% haben. Selbst wenn man diese Ziffer für Frankreich annähme, was sicher nicht richtig ist, würde der Unterschied der Sterblichkeit der Geimpften und nicht Geimpften noch so beträchtlich sein, daß die glücklichen Wirkungen der präventiven Schutzimpfung unbestreitbar erscheinen.

## V. Subcutane Impfversuche.

Weill-Hallé und Turpin haben 1923 versucht, Kinder, die per os nicht geimpft werden konnten und die nicht auf Tuberkulin reagierten, auf subcutanem Wege mit dem BCG zu impfen. Es wurden 0,25—1,0 mg, d. h. 10—40 Millionen Bacillen injiziert. Als Injektionsstelle wurde die Gegend zwischen den Schulterblättern gewählt.

Die Folgen der Injektion sind sehr gutartig. Sie führt zu keinen Allgemeinerscheinungen und hat keinen Einfluß auf die Gewichtszunahme des Säuglings. Aber von der Dosis von 1 mg ab ruft sie meistens nach 2—3 Wochen in der Subcutis das Erscheinen eines harten Knötchens hervor, das bald zu einem kleinen kalten Absceß wird. Die Nachbardrüsen bleiben unberührt. Gegen die 4. oder die 5. Woche öffnet sich dieser kalte Absceß von selbst, wenn man ihn nicht vorher punktiert, und es entleert sich ein anfangs cremiger, dann seröser Eiter. Das Nässen besteht 1—2 Monate. Dann schließt sich die Fistel und hinterläßt eine punktförmige, den darunterliegenden Geweben anhaftende Narbe. Die Tuberkulinreaktion wird nach 2—3 Monaten positiv.

Von 10 geimpften Kindern starb 1 Kind. Es hatte einen besonders früh positiven Pirquet, da man ihn schon einen Monat nach der Impfung beobachtete. Der Tod wurde einer Meningitis zugeschrieben, nähere Angaben waren nicht zu erhalten. Die 9 anderen Kinder entwickelten sich in normaler Weise, obwohl sie zum Teil unter sehr ungünstigen hygienischen Verhältnissen lebten. Einige waren dauernd schweren Ansteckungsgefahren ausgesetzt.

Es scheint demnach, daß die subcutane Impfung bei Kindern, die in ansteckender Umgebung leben und in den ersten Lebenstagen nicht geimpft werden konnten, zu empfehlen ist. Voraussetzung ist natürlich, daß sie nur an sicher tuberkulosefreien Personen vorgenommen wird (sorgfältige Untersuchung und zweimal negativer Pirquet in 8tägigem Abstände), damit durch die Impfung nicht lästige oder sogar schädliche Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst werden.

Subcutane Impfversuche sind auch in den französischen Kolonien an den eingeborenen Truppen vorgenommen worden, die für den Dienst in Paris oder anderen Garnisonen in Frankreich bestimmt waren. Da in ihrem Heimatlande die Tuberkulose noch wenig ausgebreitet ist, haben diese jungen Leute häufig keine Gelegenheit gehabt, eine Infektionsimmunität zu erwerben und sind deshalb in den tuberkulosedurchseuchten Ländern besonderen Gefahren ausgesetzt. Selbstverständlich muß auch hier sorgfältig vorher geprüft werden, ob der zu impfende wirklich frei von Tuberkulose ist. Immerhin scheint die Schutzimpfung, selbst wenn eine ganz leichte Ansteckung schon vorausgegangen ist, was trotz negativer Tuberkulinreaktion möglich sein kann (ante-allergische Periode), ohne jede Gefahr zu sein. Man riskiert höchstens einen kleinen kalten Absceß. Die geimpften 141 Soldaten (Malgaschen) bekamen auf die subcutane Impfung von 3,5 mg 2—3 Wochen später einen kleinen schmerzlosen kalten Absceß, der von der Mehrzahl der Leute nicht bemerkt wurde. Bisher hat sich bei ihnen nicht das geringste auf Tuberkulose verdächtige Zeichen gezeigt. Wahrscheinlich genügen 0,01 mg (400 000 Bacillen) völlig zur Schutzimpfung, eine Dosis, die außerstande ist, einen kalten Absceß zu erzeugen. Ähnliche Schutzimpfungsversuche werden von den Gesundheits-

behörden Südafrikas für die Schwarzen, die in den Minen Transvaals und Rhodesiens arbeiten, vorbereitet.

Sehr ermutigend sind auch die im Stadtkrankenhaus Oslo von Heimbeck und Scheel erhaltenen Resultate.

In diesem Krankenhause, dem eine Krankenschwesterschule angeschlossen ist, reagierten von den 457 neu eintretenden Schülerinnen der Jahre 1924 bis 1927 216, d. h. 47% auf die Pirquetsche Tuberkulinreaktion positiv und 241, d. h. 53% negativ. Unter diesen 457 Schwestern wurden bis jetzt 57 Erkrankungen an Tuberkulose festgestellt, und zwar erkrankten unter den 216 bei Eintritt in das Krankenhaus negativ reagierenden 55, d. h. 23%, dagegen unter den 241 bei Dienstantritt positiv reagierenden nur 2, d. h. 0,9%. Die positiv reagierenden zeigten also eine unvergleichlich bessere Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkuloseinfektion.

Um nun auch die tuberkulinnegativen Schwestern gegen die Infektion resistenter zu machen, wurden im Jahre 1927 44 der neu eintretenden tuberkulinnegativen Schülerinnen sofort mit 2 subcutanen Injektionen von 0,05 mg BCG in 8 tägigem Abstände geimpft, 7 dagegen erst nach 2—4 Monaten ihres Dienstes. Unter diesen letzten hat nun eine Schülerin eine tuberkulöse Pleuritis bekommen; da die Symptome schon in den ersten Wochen nach der Impfung vorhanden waren, ist sehr wahrscheinlich, daß die Infektion schon vor der Impfung erfolgt war. 13 Schülerinnen mit negativer Tuberkulinreaktion ließen sich nicht impfen. Geimpfte und Nichtgeimpfte wurden während ihres ersten Dienstmonates von den Tuberkuloseabteilungen ferngehalten, um die Geimpften nicht schon vor Eintritt des Impfschutzes der Infektionsgefahr auszusetzen und für Geimpfte und Nichtgeimpfte gleiche Ansteckungsbedingungen zu haben.

Nach der Impfung wurde bei allen die Tuberkulinreaktion positiv. Das Ergebnis bis Ende des Jahres 1927 war, daß unter den Nichtgeimpften schon 4 Fälle von Tuberkulose vorgekommen sind. (1 Lungentuberkulose, 1 Lungeninfiltration, 2 Erythema nodosum). Die 44 Geimpften dagegen blieben völlig gesund. Die Tatsache, daß alle 44 Geimpften während ihres ersten Dienstjahres von der Tuberkuloseinfektion verschont blieben, ist besonders eindrucksvoll, wenn man die Erkrankungsziffern der vorangegangenen Jahre zum Vergleich nimmt.

1924	erkrankten von 51	Schülerinnen mit negativem Pirquet an Tuberkulose	5
1925	„ „ 72	„ „ „ „ „ „	8
1926	„ „ 62	„ „ „ „ „ „	11

Die Autoren bezeugen auch die völlige Unschädlichkeit subcutaner BCG-Impfungen. Bei einer tuberkulinpositiven Person rief eine viermal größere Dosis als die Impfdosis, also 0,2 mg, einen kalten Absceß hervor, der nach Incision in 9 Wochen restlos heilte. Der Absceßleiter war für Meerschweinchen nicht virulent. Dieses Experiment zeigt das Höchstmaß an Gefahren, denen man ausgesetzt ist, wenn man die BCG-Bacillen Menschen injiziert, deren Tuberkulinempfindlichkeit aus irgendeinem Grunde (Menses, Ultraviolettbestrahlung) vorübergehend erloschen ist.

Von 522 subcutan Geimpften mit negativem Pirquet bekamen nur 16 einen erbsen- bis nußgroßen Absceß ohne Fieber oder Entzündungsreaktionen, der im allgemeinen 4—6 Wochen nach der Impfung auftrat und in 1—2 Wochen

heilte. Die übrigen hatten nur kleine Infiltrationen, die sich von selbst zurückbildeten.

## VI. Ausdehnung und Ergebnisse der Schutzimpfung in verschiedenen Ländern und den französischen Kolonien.

Die Ausdehnung der BCG-Schutzimpfung ist bereits eine sehr große. So sind in Indochina seit 1924 53 000 Kinder geimpft worden (Noel Bernard). Bei keinem der Kinder sind auf die Impfung zurückzuführende Unfälle bekannt geworden. Ferner liegen bereits aus Algerien (Rougebief), Belgien (Malvoz und v. Beneden), Griechenland (G. Blanc), Italien (Ascoli), Rumänien (Cantacuzéne), Spanien (Sayè, Domingo und Mirabell) und der Ukraine (Tzekhnowitz und Jakhuis) Berichte vor, die die Unschädlichkeit der Schutzimpfung bestätigen und zum weiteren Verfolgen der Versuche ermutigen.

## VII. Orale Schutzimpfung und Tuberkulinhypersensibilität.

Weill-Hallé und Turpin haben gezeigt, daß von den per os mit dem BCG geimpften Kindern, wenn sie in gesunder, anscheinend tuberkulosefreier Umgebung aufgezogen werden, nach 3 Monaten erst 2,5% und am Ende des zweiten Jahres 25% auf die Cutireaktion positiv reagieren. Von den in ansteckender Umgebung lebenden geimpften Kindern reagieren dagegen nach 3 Monaten schon 11% und am Ende des zweiten Jahres 60%.

Diese auch von der ukrainischen Kommission festgestellten Tatsachen beweisen, daß die in ansteckender Umgebung lebenden geimpften Kinder ebenso wie die nicht geimpften Kinder tuberkulös infiziert werden, daß aber diese Tuberkuloseinfektion an ihnen ohne Schaden vorübergeht.

Viele Ärzte und manche Bakteriologen schließen aus dem Ausbleiben der Tuberkulinüberempfindlichkeit auf Unwirksamkeit der BCG-Schutzimpfung. Sie halten eine Tuberkuloseimmunität nur bei auf Tuberkulin reagierenden Individuen möglich.

Diese Ansicht ist ein Irrtum. Die Experimente von Boquet und Nègre haben klar gezeigt, daß die bacillären Eiweißkörper ebenso wie die Injektionen toter Tuberkelbacillen, aviärer und paratuberkulöser Bacillen Tiere tuberkulinempfindlich machen, ohne ihnen eine merkliche Immunität zu verleihen. Immunität und Hypersensibilität sind also zwei verschiedene und voneinander unabhängige Zustände der von den Tuberkelbacillen infizierten Organismen.

Wir sehen ferner, daß die gleich nach der Geburt auf subcutanem Wege mit dem BCG geimpften Rinder sich während mehrerer Wochen oder mehrerer Monate allergisch zeigen und dann plötzlich aufhören, auf Tuberkulin zu reagieren. Sie bewahren nichtsdestoweniger während mehreren Monaten eine deutliche Resistenz gegen schwere Reinfektionen; denn wenn man ihnen dann, wenn sie nicht mehr reagieren, in die Venen eine Dose virulenter boviner Bacillen injiziert, die in 6—8 Wochen für gleichalterige Kontrolltiere tödlich ist, machen sie nur eine umschriebene gutartige Tuberkulose von sehr langsamer Fortentwicklung durch.

Calmette hat seit langem bei seinen Versuchen an jungen Rindern und Laboratoriumstieren festgestellt, daß man den einfachen cellulären

Parasitismus durch den Tuberkelbacillus von der folliculären Läsion unterscheiden muß. Letztere allein erzeugt die Tuberkulinempfindlichkeit.

Ein Organismus kann während sehr langer Zeit Tuberkelbacillen parasitisch in sich beherbergen, wenn diese Bacillen wenig oder gar nicht virulent sind (wie in dem Falle des BCG), ohne daß es zur Bildung folliculärer Läsionen kommt. Das ist beim Meerschweinchen, beim Kalbe und auch beim Kinde während der ganzen anteallergischen Periode der Fall. Das ist der Fall auch, wenn die Organismen eine leichte Infektion überwunden haben; anatomisch ausgeheilt hören sie dann auf, auf Tuberkulin zu reagieren, aber sie bewahren deswegen nicht weniger für kürzere oder längere Zeit eine deutliche Resistenz gegen Reinfektionen.

Wenn bei den per os mit dem BCG geimpften Kindern die Tuberkulinhypersensibilität nur verhältnismäßig selten auftritt, so liegt das daran, daß der BCG (außer wenn er in massiver Dosis absorbiert wird) im allgemeinen keine folliculäre Läsionen in den lymphatischen Organen erzeugt. Wenn er Läsionen erzeugt, was manchmal vorkommt, so heilen diese von selbst, aber während der ganzen Zeit, in der sie bestehen, reagiert das Kind auf Tuberkulin. Wenn sie nicht entstehen, so beherbergt das Kind zwar lange die unschädlichen Bacillen und reagiert nicht auf Tuberkulin. Es erwirbt und bewahrt trotzdem, wie die Tierversuche gezeigt haben, eine Widerstandsfähigkeit gegen virulente Reinfektionen.

Wenn die mit dem BCG geimpften Kinder in infizierendem Kontakt leben, so können sie sich natürlich mit den virulenten Bacillen ihrer Umgebung infizieren derart, daß es zur Bildung folliculärer Läsionen und selbst von Tuberkeln kommt. Damit werden sie auch tuberkulinempfindlich genau so, wie es bei nicht geimpften tuberkulös infizierten Kindern der Fall ist. Der wesentliche Unterschied im Verhalten geimpfter und ungeimpfter Kinder gegenüber einer virulenten Infektion ist aber der, daß bei den geimpften Kindern diese Infektion völlig unschädlich ist, während sie bei nicht geimpften Kindern oft zu einer schweren tuberkulösen Erkrankung führt.

Übrigens sind nach dem ukrainischen Bericht über die BCG-Schutzimpfungen die positiven Tuberkulinreaktionen bei den nicht in tuberkulösem Kontakt befindlichen Kindern mindestens zehnmal häufiger als bei den nicht geimpften.

Die Behauptung, daß die per os gegebenen Bacillen gar nicht in den Organismus eindringen und sofort wieder ausgeschieden würden, ist unbegründet. Wir wissen seit langem durch die Arbeiten von Ehrlich, Behring und Disse in Deutschland, durch die von Calmette und neuerdings von Ramon und Nattan-Larrier in Frankreich, daß bei neugeborenen Tieren Bacillenleiber und Antitoxine mit großer Leichtigkeit die Darmschleimhaut durchqueren. Dasselbe ist bei den mit BCG gefütterten Meerschweinchen der Fall; eine leichte nach der oralen BCG-Gabe auftretende allgemeine Drüsenschwellung (Mikropolyadenitis), die 2—3 Wochen, manchmal länger dauert und dann wieder verschwindet, bestätigt die erfolgte Absorption.

Daß die BCG-Bacillen auch beim Kinde vom Darne aus in den Organismus eindringen, zeigt der von Calmette beschriebene Fall eines hereditärsyphilitischen Kindes, das von einer tuberkulösen Mutter geboren, nach der Geburt sofort geimpft, isoliert in einer Box des Hospital Pasteur aufgezogen



wurde und im Alter von 6 Monaten starb. Bei seiner Autopsie wurden die BCG-Bacillen ohne die geringste mikroskopisch sichtbare Gewebsläsion in den Mediastinal- und Mesenterialdrüsen wiedergefunden. Die Inokulation dieser Drüsen und der zerriebenen Milz des Kindes auf eine ganze Serie von Meerschweinchen ließ diese Tiere völlig gesund.

Nelis hat gezeigt, daß selbst in dem sehr ungünstigen Falle des erwachsenen Meerschweinchens die Absorption massiver BCG-Dosen (0,3 g) vom Darne aus so stark ist, daß sie eine zwischen dem ersten und zweiten Monat auftretende Tuberkulinsensibilität bedingt, die 6–10 Monate lang anhält. Ihr Auftreten und ihre Dauer stehen offenbar in Abhängigkeit von der Menge der absorbierten Bacillen.

### VIII. Wahrscheinliche Dauer des BCG-Impfschutzes. Wiederimpfungen.

Experimente an Rindern haben gezeigt, daß der durch den BCG erzeugte Schutzzustand gegen eine virulente Prüfungsinjektion 15–18 Monate dauert. Es ist möglich, daß gegenüber der natürlichen Ansteckung dieser Zeitraum viel länger ist. Wir wissen darüber nichts Sicheres. Wir wissen dagegen, daß bei Rindern und Affen Wiederimpfungen nach Bedarf jedes Jahr ohne den geringsten Schaden wiederholt werden können und daß sie den Immunitätszustand verstärken. Auf Grund dieser Beobachtungen haben Calmette und Guérin vorgeschlagen, die Kinder am Ende des ersten und dritten Lebensjahres per os wieder zu impfen, in der Hoffnung, daß trotz der sehr verminderten Absorptionsfähigkeit des Dünndarms für Bacillen doch eine gewisse Zahl mit dem Chylus in den Lymphkreislauf eindringt und sich im Drüsen-system zerstreut. Vielleicht genügt das Eindringen einiger Bacillen durch die Darmschleimhaut, um den Schutzzustand merklich zu verlängern.

Die Antwort auf diese Frage wird erst in langer Zukunft gegeben werden können. Man kann aber heute schon nach den vorliegenden und hier berichteten Statistiken über die Tuberkulosesterblichkeit der seit 1–3½ Jahren geimpften Kinder feststellen, daß selbst die erstmalige nach der Geburt vollzogene Impfung einen viel längeren Schutz verleiht, als nach den ersten experimentellen Befunden zu hoffen war. So waren auch die am Pasteurinstitut in Kindia von Wilbert im Jahre 1923 geimpften Menschen- und Pithecusaffen am Ende des Jahres 1927 noch gegen die Infektion durch das dauernde Zusammenwohnen mit künstlich infizierten Affen refraktär. Auch von den Kindern, die von Weill-Hallé und Turpin im Jahre 1921 und 1922 geimpft worden sind und die seitdem in ansteckender Umgebung leben, ist keines an Tuberkulose erkrankt. Vielleicht wird die Immunität durch die virulenten Infektionen, die bei den geimpften Kindern unschädlich sind, unterhalten und verstärkt.

Man kann es also als feststehend ansehen, daß die Schutzimpfung durch den BCG dem Kinde während dem ganzen Zeitabschnitt, in dem es besonders häufigen und schweren Infektionen ausgesetzt ist, d. h. ungefähr bis zum Alter von 5 Jahren einen genügenden Schutz gegen diese Infektionen verleiht.

Calmette und Guérin raten, nur die Kinder, die in einer Familie aufwachsen, in denen sich ein Tuberkulöser befindet, am Ende des ersten und des dritten Jahres

wiederzupflanzen. Für die in gesunder Familie geborenen und erzogenen Kinder halten sie die Wiederimpfung für überflüssig.

Diese besteht darin, daß man dem Kinde genau wie dem Neugeborenen 3 Dosen von je 0,01 g BCG in 48stündigem Abstände in ein wenig lauwarmer Milch morgens nüchtern eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit gibt.

## IX. Einwände und Kritiken gegen die BCG-Schutzimpfung.

Die BCG-Schutzimpfungsmethode ist im allgemeinen von den Ärzten nicht nur in Frankreich, sondern auch in vielen anderen Ländern günstig aufgenommen worden. Eine große Zahl von Geburtshelfern und Kinderärzten machen von ihr Gebrauch, nachdem sie sich von ihrer völligen Unschädlichkeit Rechenschaft gegeben hatten. Indessen ist die Methode, wie man erwarten mußte, auf einige Gegner gestoßen, die auf Grund anderer Anschauungen über die Natur der Tuberkuloseimmunität oder auf Grund einiger von ihnen gemachten Tierversuche geglaubt haben, daran zweifeln zu müssen, daß der BCG wirklich unschädlich ist.

Es ist auch vorgekommen, daß einige wenige Kinder, die lebensschwach, vorzeitig, hereditär-syphilitisch, ikterisch oder mit kongenitalen Mißbildungen geboren waren, einige Tage nach der Einnahme einer oder mehrerer BCG-Dosen starben und daß ihr Tod der antituberkulösen Schutzimpfung zugeschrieben wurde. Diese Beschuldigung ist sicher nicht gerechtfertigt, da doch bei den 53 000 Neugeborenen (darunter mehr als 10 Frühgeburten) die bis zum 1. Dezember 1927 in Frankreich geimpft worden sind, nicht der geringste Unfall vorgekommen ist und auch das Experiment zeigt, daß ganz junge Meerschweinchen und Kaninchen ohne jede Gesundheitsstörung BCG-Dosen vertragen, die 10–100fach größer sind als die zur Schutzimpfung der Kinder benutzten.

### a) Möglichkeit der Rückkehr zur Virulenz.

Jeder weiß, daß es spontan oder künstlich abgeschwächte Virus gibt, die eine hohe Virulenz wiedergewinnen können, wenn man sie im Organismus zuerst sehr sensibler oder geschwächter Tiere, dann in mehr und mehr widerstandsfähigen und kräftigen Tieren züchtet. So konnte ein Pasteursches Milzbrandvaccin zum Beispiel durch aufeinanderfolgende Passagen durch sehr junge Mäuse, durch ältere Mäuse, dann durch sehr junge Meerschweinchen, dann durch erwachsene Meerschweinchen und weiter durch Kaninchen, Hammel, Kälber und endlich Rinder wieder für Rinder virulent gemacht werden.

Könnte nicht dasselbe für den BCG zutreffen oder braucht man keineswegs zu fürchten, daß dieser zur Zeit seiner ursprünglichen Virulenz beraubte Bacillus nach längerem Aufenthalt in einem so sensiblen Organismus wie dem kindlichen wieder virulent wird?

Das ist nur eine Hypothese. Ist sie begründet? Es ist sicherlich unmöglich zu versichern, daß es durch keinen Laboratoriumskunstgriff gelingen wird, dem BCG seine Virulenz ganz oder zum Teil wiederzugeben, die er langsam im Laufe seiner 230 aufeinanderfolgenden Kulturen auf Galle verloren hat. Aber man kann annehmen, daß es sehr schwierig und langwierig sein wird, ein solches Resultat zu erhalten, wenn man sich vor Augen hält, wieviele Jahre

man gebraucht hat, um diese avirulente Rasse, deren Charaktere erblich fixiert sind, zu schaffen.

Bis jetzt hat kein Experimentator durch aufeinanderfolgende Passagen durch sensible Tiere dem BCG die Fähigkeit, reinokulierbare tuberkulöse Läsionen zu erzeugen, wiedergeben können. Calmette und Guérin haben beobachtet, daß der BCG trotz seines bovinen Ursprunges nach einjährigem Aufenthalt unter der Haut des Rindes dort intakt und lebend wiedergefunden wurde und für Meerschweinchen völlig avirulent geblieben war.

Es liegt kein Grund vor, beim Kinde, welches von Natur schon gegen den virulenten bovinen Typus wenig sensibel ist, ein anderes Verhalten des BCG zu erwarten. Der ausgezeichnete Gesundheitszustand der ersten Impflinge, die jetzt 5 Jahre alt sind, bezeugt die dauernde Avirulenz des BCG.

Calmette hatte nur ein einziges Mal die Gelegenheit, die Autopsie eines von einer tuberkulösen Mutter geborenen kongenital-syphilitischen Kindes zu machen, das von dieser von der Geburt an getrennt und ordnungsgemäß mit dem BCG geimpft war. Es starb nach 6 Monaten an einer interkurrenten Krankheit. In seinen Mediastinal- und Mesenterialdrüsen wurden die BCG-Bacillen wiedergefunden, ohne daß sich die geringste tuberkulöse Veränderung nachweisen ließ. Auch die Inokulation dieser Drüsen und der zerriebenen Milz des Kindes auf Meerschweinchen war unschädlich. Es handelt sich also wirklich um BCG-Bacillen, die in dem kindlichen Organismus avirulent geblieben waren.

Umfangreichere Autopsiebefunde BCG-geimpfter Kinder liegen in dem Berichte der ukrainischen Kommission vor. In einem Findlingsheim in Charkow sterben die in den ersten Tagen ihres Lebens dorthin gebrachten Kinder in der Regel nach mehr oder weniger langer Zeit infolge von gastrointestinalen Störungen. Eine beträchtliche Anzahl dieser Kinder wurde der BCG-Schutzimpfung unterworfen. Die Beobachtung dieser Kinder erfolgt weiter und die pathologisch-anatomischen Dokumente werden später veröffentlicht werden. „Jedoch jetzt schon“, versichert der Bericht, „können wir sagen, daß die in diesem Heim geimpften und zwischen 10 Tagen und 5 Monaten nach der Impfung gestorbenen Kinder keine makroskopische Läsion oder Veränderung gezeigt haben, die man auf die Rechnung der Absorption des BCG setzen könnte.“

„Histologische Untersuchungen sind an diesen Organen gemacht worden. Bis jetzt haben sie kein positives Resultat gegeben. Solche Autopsien haben für uns einen großen Wert. Ihre Resultate sprechen deutlich gegen die Bedenken derer, die sich noch fragen, ob man berechtigt ist, die Kinder der Schutzimpfung zu unterwerfen. Wenn die BCG-Bacillen, die sich in dem Lymphsystem dieser geschwächten, jeder Widerstandsfähigkeit beraubten und langsam dem Tode entgegengehenden Kinder befinden, keine pathogene Wirkung entfaltet haben, haben wir offenbar kein Recht anzunehmen, daß es in dem Organismus von Kindern in normalen Entwicklungsbedingungen anders sein könne.“

#### b) Mißerfolge der Schutzimpfung.

Man muß sich wohl darauf gefaßt machen, daß die Schutzimpfung gelegentlich versagt. Dies wird bei Kindern der Fall sein, die schon in utero durch das tuberkulöse Ultravirus infiziert worden sind und die während der ersten

Lebenstage oder Wochen unter dem Bilde einer progressiven Ernährungsstörung zugrunde gehen.

Sie wird auch gegenüber massiven Infektionen unwirksam sein, wenn diese schon in den ersten Lebenswochen erfolgen; denn die Wirksamkeit der Schutzimpfung beginnt erst etwa 3—4 Wochen nach der Impfung. Es ist deshalb erforderlich, die Kinder während dieser Zeit vor Ansteckungen zu bewahren.

Muß man nicht auch in Betracht ziehen, daß manchmal das Vaccin unvorschriftsmäßig gegeben wird, wenn der Geburtshelfer oder die Hebamme oder die beauftragte Pflegerin sich nicht die Mühe gegeben hat, die Einnahme jeder der 3 Dosen zu beaufsichtigen?

Endlich darf man nicht verkennen, daß alle prophylaktischen Schutzimpfungsmethoden gegen virulente Krankheiten, so wirksam sie auch sein mögen, einen gewissen Prozentsatz von Mißerfolgen mit sich bringen. Man kann nicht hoffen, daß die prophylaktische Schutzimpfung gegen die Tuberkulose diesem Gesetze entgeht.

#### Literatur.

- Anderson and Stimson: The Friedmann-Treatment for tuberculosis; a report of the Board appointed for its investigation. Public health service, Hygienic Laboratory Bulletin 1914. Nr. 99.
- Arloing, S. (1): Production experimentale de variétés transmissibles du bacille de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 142, p. 1395. 1906.
- (2): Sur l'indication de la voie digestive pour la vaccination antituberculeuse des jeunes ruminants. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 142, p. 1487. 1906.
- (3): Vaccination antituberculeuse chez le boeuf. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 149, p. 962. 1909.
- Arloing, F.: Sur la vaccination antituberculeuse des bovidés. Methode de S. Arloing. Bases scientifiques, Technique. Résultats. Journ. de méd. vétér. Tom. 17, p. 577. 1913.
- Arima, Aoyama und Ohnawa: Über ein spezifisches Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 41, S. 165. 1925. Bd. 42, S. 275. 1925. Bd. 43, S. 112, 201 u. 307. 1925. Bd. 47, S. 97. 1927.
- Ascoli: Experiences de prophylaxie antituberculeuse par le vaccin BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 314. 1927.
- Baldwin, E. R.: Studies in immunity to tuberculosis. 1. Hypersensibility or anaphylaxis. Journ. of med. research. Vol. 21, p. 189. 1910.
- Bartel: Über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22, S. 117. 1909.
- und Neumann: Über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 657. 1909.
- — Experimentaluntersuchungen über den Einfluß von organischen Substanzen auf den Gang der Tuberkuloseinfektion beim Meerschweinchen. Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 1321 u. 1364.
- v. Baumgarten: Das Tübinger Schutzimpfungsverfahren gegen Rindertuberkulose und seine Wirksamkeit in der Praxis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 63, S. 259. 1913.
- v. Behring, E. (1): Tuberkulosebekämpfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1903. S. 689.
- Römer und Ruppel (2): Tuberkulose. Beitr. z. exp. Therapie. Marburg 1902. H. 5, 7 u. 8.
- Belfanti und P. Stazzi (3): L'esperimento di jeunerizzazione antituberculare a Mortara. La Clinica veterinaria. Vol. 29, p. 313. 1906.

- Bernard, Noel: Le vaccin BCG. en Indochine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 284. 1927.
- Bernard, L., Debré, Lelong: Résultats de la prophylaxie antituberculeuse chez le petit enfant par la séparation d'avec les parents tuberculeux et l'élevage en placement familial. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 93, p. 299. 1925.
- Blanc, G.: Premiers documents concernant la prémunition antituberculeuse des nouveaux nés par le vaccin BCG, recueillis à Athènes. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 22. 1927.
- Böhme, W.: Beitrag zur Virulenzfrage des Kochbacillus und Folgerungen hieraus für die experimentelle Tuberculose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 48, S. 383. 1927.
- Boquet et Nègre (1): Sur la sensibilité à la tuberculine des lapins soumis à des injections de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 88, p. 1013. 1923.
- (2): Sur l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de Koch dans la Tuberculose expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 40, p. 11. 1926. (Dort Literatur über Tuberkulosehypersensibilität.)
- Borrel (1): Tuberculose pulmonaire expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 7, p. 593. 1893.
- Boez et Coulon (2): Etude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 37, p. 1012. 1923.
- Brown, L., F. H. Heise, S. A. Petroff: An attempt to immunize guinea-pigs against Tuberculosis by the use of graduated, repeated doses of living tubercle bacilli. Journ. of med. research. Vol. 30, p. 475. 1914.
- Bruyant, L.: Effets des inoculations de doses faibles et répétées de bacilles tuberculeux chez le cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 71, p. 143. 1911.
- Bruschettini: Untersuchungen über die Vaccination gegen Rindertuberkulose an Laboratoriumstieren. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 68, S. 337. 1913.
- Calmette et Guérin (1): Origine intestinale de la Tuberculose pulmonaire. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 19, p. 601. 1905. Tom. 20, p. 353 et 609. 1906.
- (2): Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 21, p. 525. 1907.
- et Déléarde (3): Origine intestinale des adénopathies tracheobronchiques tuberculeuses. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 142, p. 1136. 1906.
- et Breton (4): Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye (Infection et essais de vaccination par la voie digestive). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 21, p. 401. 1907.
- et Guérin (5): Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 22, p. 689. 1908.
- (6): Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux cultivé sur la bile. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 147, p. 1456. 1908.
- (7): Sur l'évacuation de bacilles tuberculeux par la bile dans l'intestin chez les animaux porteurs de lésions latentes ou „occultes“. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 149, p. 601. 1909.
- (8): Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux d'origine bovine, cultivé sur bile de boeuf glycinée. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 150, p. 716. 1909.
- (9): Sur la résorption des bacilles tuberculeux chez les bovidés à la suite de l'injection des mélanges de sérum d'animaux hyperimmunisés et de bacilles cultivés en séries sur bile de boeuf. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 151, p. 32. 1910.
- (10): Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse (sérothérapie, immunité). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 25, p. 625. 1911.
- (11): Enquête sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les colonies françaises. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 26, p. 497. 1912.

- Calmette et Massol (12): Recherches sur le bacille de Ferran. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 74, p. 21. 1913.
- et Guérin (13): Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des vaccinés. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 27, p. 162. 1913.
- — (14): Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse chez les bovidés. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 28, p. 329. 1914.
- (15): Sur l'excrétion des bac. tuberculeux par l'intestin et par les voies biliaires. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 33, p. 60. 1919.
- et Guérin (16): Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 34, p. 553. 1920.
- Boquet et Nègre (17): Contribution à l'étude du bac. tuberculeux bilié. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 35, p. 561. 1921.
- Nègre et Boquet (18): Essais de vaccination du lapin et du cobaye contre l'infection tuberculeuse. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 36, p. 625. 1922.
- et Guérin (19): Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 38, p. 371. 1924.
- Boquet et Nègre (20): Essais de vaccination contre l'infection tuberculeuse par voie buccale chez les petits animaux du laboratoire. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 38, p. 399. 1924.
- (21): Essais de prémunition par le BCG contre l'infection tuberculeuse de l'homme et des animaux. Bull. de l'acad. de méd. Tom. 93. 1925.
- Valtis, Nègre et Boquet (22): Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du bacille tuberculeux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 94, p. 49. 1925.
- Guérin, Nègre et Boquet (23): Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin BCG (1921—1926). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 40, p. 89. 1926.
- — — (24): Note sur le contrôle du BCG. par l'expérimentation sur le lapin et sur le cobaye. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 40, p. 574. 1926.
- et Valtis (25): Les éléments virulents filtrables du bacille tuberculeux. Ann. de méd. Tom. 19, p. 553. 1926.
- Valtis et Lacomme (26): Transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 183, p. 835. 1926 et Presse méd. 1926. p. 1409.
- Guérin, Nègre et Boquet (27): Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 201. 1927 et Tom. 42, p. 1. 1928.
- (28): Zur Frage der Impfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose mit BCG. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 41, S. 14. 1928.
- (29): Erwiderng auf den Artikel von Chiari, Nobel und Solé. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 50, S. 38. 1928.
- Cantacuzène (1): Inoculation de bacilles tuberculeux dégraissés. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 19, p. 691. 1905.
- (2): Essais de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG en Roumanie. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 274. 1927.
- Chiari, H., E. Nobel und Solé: Versuche mit dem BCG-Stamm Calmettes. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 50, S. 24. 1928.
- Coulaud: Effets des injections intraveineuses massives de bacille bilié (BCG). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 289. 1927.
- Courmont et Dor: De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec des produits solubles du bacille tuberculeux aviaire. Arch. de méd. expér. Tom. 3, p. 651. 1891.
- Couvelaire: Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse. Presse méd. 1927. p. 225.
- Degive, Stubbe, Mullie, Liensaux (Belgique): Vaccination antituberculeuse. Ann. de méd. vétér. 1906. p. 76.
- Dembinski: Note sur l'accoutumance des lapins aux doses mortelles de cadavres de bacilles tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 55, p. 1409. 1903.

- Deycke und Much: Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 56, S. 1985. 1909.
- — Untersuchungen über endobacilläre Eiweißkörper. Med. Klinik. 1908. Nr. 40.
  - — Einiges über Tuberkulin und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wochenschr. Bd. 60, S. 119 u. 190. 1913.
- Di Donna: Untersuchungen über die Immunisierung mit durch das Sonnenlicht abgetöteten oder abgeschwächten Milzbrand- und Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 642. 1906.
- Dieudonné: Weitere Mitteilung über die Anpassung von Säugetiertuberkelbacillen an Kaltblüter. Münch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 2282. 1903.
- Disse: Untersuchungen über die Durchgängigkeit der jugendlichen Magendarmwand für Tuberkelbacillen. Berlin. klin. Wochenschr. 1903. S. 4.
- Dreyer: Some new principles in bacterial immunity, their experimental foundation and their application to the treatment of refractory infections. Brit. Journ. of exp. pathol. Vol. 4, p. 146. 1923.
- Dwijkoff et Masurowski: Sur la vaccination par le BCG. Lésions anatomo-pathologiques des cobayes préalablement vaccinés par le BCG et inoculés avec. une souche de bacilles tuberculeux virulents. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 1194. 1927.
- Eber (1): Wie verhalten sich die nach dem v. Behringschen Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren immunisierten Rinder gegenüber einer wiederholten verstärkten natürlichen Infektion, und wie bewährt sich das Schutzimpfungsverfahren bei der praktischen Bekämpfung der Rindertuberkulose? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 44, S. 463 u. 569. 1907.
- (2): Was lehren die vom Veterinärinstitut der Universität Leipzig in der Praxis ausgeführten Rinderimmunisierungen über die Bedeutung der Schutzimpfung für die Bekämpfung der Rindertuberkulose? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 78, S. 321. 1916.
- Edelmann: Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. 1909. Nr. 216.
- M. Fadyean (1): Experiments regarding the immunisation of cattle against tuberculosis. Journ. of comp. Pathol. a. therap. 1901. p. 136 and 1902. p. 60.
- Sheater, Edwards, Minett (2): Experiments regarding the vaccination of cattle against tuberculosis by the intravenous injections of tubercle bacilli of the human and avian types. Journ. of comp. pathol. Vol. 26, p. 327. 1913.
- Ferran, J.: Travaux sur la nouvelle bactériologie de la tuberculose dans ses rapports avec l'hygiène et la thérapeutique spécifique de cette maladie. Barcelona 1913.
- Fontes: Über eine in den tuberkulösen Lymphdrüsen vorhandene tuberkelbacillentötende Substanz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 50, S. 78. 1909.
- Friedmann (1): Immunisierung gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 29, S. 953. 1903.
- (2): Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschrift. Bd. 30, S. 166 u. 1673. 1904.
  - (3): Bericht des vom preußischen Landtag eingesetzten Ausschusses zur Prüfung des Friedmannschen Mittels. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 483.
- Gerlach, F.: Zur Frage der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette mit BCG. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 256. 1927.
- Grancher et Ledoux-Lebard (1): Etudes sur la tuberculose expérimentale du lapin. Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol. 1891. Nr. 2.
- et Martin (2): Tuberculose expérimentale sur un mode de traitement et de vaccination. La semaine méd. 1890. Nr. 37.
- Grasset, E.: L'antigène (diaplyte) de Dreyer en médecine expérimentale. Rev. de la tubercul. Tom. 6, p. 355. 1925.
- Griffith, St.: Human tubercle bacilli in the milk of a vaccinated cow. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 17, p. 323. 1913.
- Guérin (1): Sur la possibilité d'utiliser la congélation pour conserver et transporter aux grandes distances les émulsions de vaccin antituberculeux BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 1189. 1927.
- Richart et Boissière (2): Essai de prophylaxie de la tuberculose bovine par le BCG dans une exploitation rurale infectée (1921—1927). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 232. 1927.

- Heimbeck et Scheel: Expériences sur la réaction de Pirquet et la vaccin BCG chez les adultes, faites à l'hôpital d'Oslo. Acad. de méd. Tom. 99, p. 44. 1928 et Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 42, p. 170. 1928.
- Héricourt et Richet: Quelques nouveaux exemples de vaccination tuberculeuse chez le chien. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 46, p. 152. 1894.
- Heymans (1): Vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie. Tom. 17, p. 133. 1907. Tom. 18, p. 179. 1908. Tom. 19, p. 337. 1909 et Tom. 20, p. 147. 1910.
- (2): Über Tuberkuloseschutzimpfung beim Rinde. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
- Hutyra: Zur Frage der Schutzimpfung von Rindern gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 11. 1907.
- Jakhnis: La prémunition des nouveau-nés par le BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 1045. 1927.
- Keller, W.: Das Calmettesche Tuberkuloseschutzimpfungsverfahren. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 53, S. 786. 1927.
- Klimmer: Das Dresdener Verfahren, Rinder mit Hilfe nicht infektiöser Impfstoffe gegen die Tuberkulose zu immunisieren. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 2, S. 81. 1908.
- Klopstock, F.: Über die Wirkung des Tuberkulins auf tuberkulosefreie Meerschweinchen und den Ablauf der Tuberkulose am tuberkulinvorbehandelten Tier. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 13, S. 56. 1913.
- Koch, Schütz, Neufeld und Mießner: Über die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 51, S. 300. 1905.
- Kolle und Schloßberger: Tuberkulosestudien. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 1405.
- Korschun, Dwijkoff, Gorochnikowa und Krestownikowa: Die Einwirkung der Tuberkelbacillen BCG auf den Organismus der Meerschweinchen. Krankheitsforschung. Bd. 5, S. 1. Sept. 1927.
- Kraus, R. und Groß (1): Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 47, S. 298. 1908.
- und Volk (2): Über Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 47, S. 180. 1910.
- (3): Zur Frage der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette mittels BCG. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 51, S. 230. 1927 und Wien. klin. Wochenschr. Bd. 40, S. 49. 1927.
- (4): Zur Frage der Zulässigkeit der präventiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach Calmette. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 40, S. 1508. 1927.
- Krautstrunk: Tuberkuloseschutzimpfungsversuche mit Antiphymatol. Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere. Bd. 14, S. 366. 1913.
- Kuhn: Evolution des lésions produites par le bacille bilié de Calmette et Guérin BCG chez le cobaye. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 97, p. 1520. 1927.
- Lange, Bruno (1): Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. S. 528.
- Freund und Jochimsen (2): Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 27. 1927.
- Jochimsen und Magat (3): Tuberkuloseimmunisierungsversuche an Kaninchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 40. 1927.
- (4): Bemerkungen zu einigen neueren Versuchen der Tuberkuloseschutzimpfung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 67, S. 20. 1927.
- Langer, H.: Weitere Beiträge zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 513. 1925.
- Levy, Blumenthal, Marxner (1): Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 265. 1906 und Bd. 46, S. 278. 1908.
- — — (2): Über Immunisierungs- und Behandlungsversuche kleiner Laboratoriumstiere gegen experimentelle Tuberkulose vermittelt Tuberkelbacillen, die durch chemisch indifferente Stoffe abgetötet bzw. abgeschwächt sind. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 47, S. 289. 1908.



- Lieb: Immunity production in rabbits by the inoculation of increasing numbers of living virulent bovine tubercle bacilli. Journ. of med. research. Vol. 22, p. 75. 1910.
- Lignières: Sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Recueil de méd. vétér. Tom. 61, p. 112. 1907.
- Lindemann: Über Immunisierungsversuche am Meerschweinchen mit durch Lecithin aufgelösten Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 74, S. 624. 1914.
- Livierato: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Ref. 1909. Nr. 3.
- Loeffler, F. und Matsuda: Die Verwendung von trocken erhitzten Mikroorganismen und von solchen, die mit verdauenden Fermenten behandelt sind, als Antigene, unter besonderer Berücksichtigung der Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 1025. 1913.
- Lorenz: 8. Kongreß für Veterinärmedizin Budapest 1905
- Malvoz et van Beneden: Vaccination antituberculeuse par le BCG. en Belgique. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 42, p. 271. 1927.
- Manfredi und Frisco: Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Rolle der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen Tuberkulose. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Ref. Bd. 32, S. 295. 1902—1903.
- Marigliano: Kongreß für innere Medizin in Padua 1903.
- Martin et Vaudremer: Bacilles tuberculeux dégraissés. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 61, p. 258. 1906.
- Marxner: Vergleichende Immunisierungsversuche am Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 10, S. 118. 1911.
- Metalnikoff et Secreteva: Phagocytose et destruction des bacilles tuberculeux. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 300. 1927.
- Meyer, F.: Über sensibilisierte Tuberkelbacillenemulsion (Tuberkulose-Sero-Vaccin). Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 47, S. 926. 1910.
- Moeller (1): Über aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 5, S. 206. 1904.
- (2): Lehrbuch der Lungentuberkulose. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1910. S. 213.
- (3): Aktive Immunisierung gegen Tuberkulose durch intracutane Einreibung virulenter Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 47, S. 8. 1927.
- Moussu et Goupil: Action du chlore sur le bacille tuberculeux. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 145, p. 258. 1907 et Tom. 146, p. 44. 1908.
- Nègre et Boquet: Antigenothérapie de la tuberculose. Paris: Masson 1927.
- Nélis: Apparition et durée de l'intradermoréaction tuberculinique chez le cobaye adulte après ingestion de BCG. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 97, p. 1453. 1927.
- Neufeld: Über Immunisierung gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 29, S. 653. 1903.
- Neumann und Wittgenstein: Das Verhalten der Tuberkelbacillen in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 19, S. 858. 1906.
- Noguchi: Über die Einwirkung von Seifen auf die Lebensfähigkeit und immunisierenden Eigenschaften des Tuberkelbacillus. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 52, S. 85. 1909.
- Nowak: Über die v. Behringsche Tuberkuloseschutzimpfung von Rindern, über ihre theoretischen Grundlagen und ihren Wert in der praktischen Anwendung. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere. Bd. 6, S. 313. 1909.
- Orth und L. Rabinowitsch: Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 190, Beiheft S. 1. 1907.
- Pearson and Gilliland: A review of recent investigations and observations upon immunisation of animals against tuberculosis. Univ. of Pennsylvania med. Bull. Vol. 18. 1906 and the veter. journ. Vol. 101, p. 134. 1907.
- Petroff, S. A.: Immunological studies in tuberculosis. Americ. review of tubercul. Vol. 7, p. 412. 1923.
- (2): Branch and Steenken: Microbic. Dissociation III. BCG. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 25, p. 14. Oct. 1927.
- Rabinowitsch, M.: Schutzimpfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen. Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 50, S. 114. 1913.

- Ramon: Etudes sur le bacille de Malassez et Vignal. La pseudotuberculose du cobaye maladie naturelle et maladie expérimentale. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 28, p. 585. 1914.
- Rappin (1): Vaccination des bovidés contre la tuberculose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 66, p. 410. 1909. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 149, p. 408. 1909 et Tom. 164, p. 421. 1917.
- (2): Action de l'uréé sur les cultures de tuberculose en bouillon et sur le cobaye tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 53, p. 691. 1901.
- Raw, N.: Immunisation against tuberculosis. Brit. med. journ. April 1925. S. 741.
- Regnér und Stenström: Versuche mit v. Behrings Bovovaccin. Zentralbl. f. Bakter., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 628. 1909.
- Remlinger et Bailly: Note sur l'innocuité du BCG pour le cobaye et sur son élimination par le tube digestif après absorption par voie buccale. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 286. 1927.
- Rodet et Granier: Essai de traitement de la tuberculose expérimentale au moyen d'émulsions de ganglions tuberculeux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 55, p. 1109, 1111 et 1112. 1903.
- Römer (1): Tuberkulosevaccin in Kraus und Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Erg.-Bd. 1, S. 310. 1911.
- (2): Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 11, S. 79. 1909.
- (3): Experimentell-kritische Untersuchung zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschrift f. Infektionskrankh. der Haustiere. Bd. 6, S. 393. 1909.
- und Joseph (4): Experimentelle Tuberkulosestudien. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 17, S. 281. 1910.
- (5): Über Immunität gegen „natürliche“ Infektion mit Tuberkelbacillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 22, S. 264. 1912.
- Rothe und Bierbaum: Über die experimentelle Erzeugung von Tuberkuloseantikörpern beim Rind, zugleich ein Beitrag zur Tuberkuloseimmunisierung. Veröffentl. d. Rob. Kochstiftung. Bd. 8—9, S. 138. 1913.
- Rougebief: La vaccination antituberculeuse en Algérie (1924—1926). Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 282. 1927 et Tom. 42, p. 35. 1928.
- v. Ruck: A practical method of prophylactic immunization against tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 58, p. 1504. 1912.
- Sayé, Domingo, Mirabell: Première série d'observations sur la vaccination antituberculeuse de Calmette. Rev. de la tubercul. Tom. 8, p. 668. 1927.
- Schnurmans-Steckhoven: These über den BCG. Amsterdam.
- Selter (1): Die erreichbaren Ziele der spezifischen Tuberkulosetherapie. Bd. 47, S. 525. 1921.
- (2): Die Immunitätsverhältnisse bei Tuberculose. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 95, S. 159. 1922.
- (3): Über die Wirkung abgetöteter Bacillen. Ebenda. Bd. 95, S. 233. 1922.
- (4): Weitere Untersuchungen. Ebenda. Bd. 98, S. 192. 1922.
- (5): Die Tuberkuloseimmunität auf Grund der heutigen Kenntnisse. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 55, S. 318. 1923.
- Knauer und Geschke (6): Zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 1499. 1923.
- — und Blumenberg (7): Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1926. S. 653.
- und Blumenberg (8): Über die Wirkung des Calmetteschen Tuberkulose-Schutzimpfstoffes in Meerschweinchenversuchen. Klin. Wochenschr. Bd. 6, S. 1134. 1927.
- (9): Ein Versuch zur Tuberkuloseschutzimpfung des Menschen. Dtsch. med. Wochenschrift. 1925. S. 1181.
- Shiga, K.: An investigation of the therapy of tuberculosis. Kitasatos'. Arch. of exp. med. Vol. 1, p. 17 and 157. 1917. Vol. 3, p. 235. 1919.
- Sorgo: Über die Behandlung der Lungentuberculose durch intracutane Einverleibung der Calmetteschen Tuberkelbacillen. Med. Klinik. 1927. Nr. 34, S. 1252.
- Smith, Theob.: The vaccination of cattle against tuberculosis. Journ. of med. research. Vol. 18, p. 451. 1908.

- Suarez, E. (1): La vaccination antituberculeuse par le BCG. Bull. méd. Tom. 41, p. 409. 1927.
- (2): Wien. klin. Wochenschr. Bd. 40, S. 384. 1927.
- Thomassen: De immuniseering van het rund tegen de tuberculose. Haag 1906. Ref. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere. Bd. 2, S. 269. 1907.
- Titze: Ausscheidung von Tuberkelbacillen mit der Kuhmilch nach intravenöser Injektion menschlicher Bacillen. Tuberkul.-Arb. a. d. k. Gesundheitsamt. 1908. H. 9. S. 50.
- Trudeau and Krause: The effect of the administration of preparations of tuberculous lymphglands on experimental tuberculous. Journ. of med. research. Vol. 22, p. 277. 1910.
- Tzekhnowitz (1): Sur la vaccination antituberculeux par le BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 40, p. 827. 1926.
- (2): Etude de la vaccination antituberculeuse par le BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 41, p. 322. 1927.
- Uhlenhuth, P.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1197. 1923.
- Vallée, H. (1): Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 23, p. 585 et 665. 1909.
- et Guinard (2): Des propriétés physiologiques des extraits du bacille de Koch condensés et sensibilisés. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 150, p. 1140. 1910.
- (3): Bacille tuberculeux et excipient irrésorbable. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tom. 178, p. 152. 1924. Bull. de la soc. méd. vét.-prat. 1924. 7-8-9. 1925. 6-10. 1926. 1-4.
- Webb and Gilbert (1): Immunity in tuberculosis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 63, p. 1098. 1914.
- and Williams (2): Immunity production by inoculation of increasing numbers of bacteria beginning with one living organism. Journ. of med. research. Vol. 20, p. 1. 1909.
- — (3): A further report on its production by the inoculation of increasing numbers of bacilli. Journ. of med. research. Vol. 24, p. 1. 1911.
- Weber und Taute (1): Weitere Untersuchungen über Tuberkelbacillen verschiedener Herkunft mit besonderer Berücksichtigung der primären Darm- und Mesenterialtuberkulose. Tuberkul.-Arb. a. d. k. Gesundheitsamte. Bd. 3, S. 110. 1902.
- und Titze (2): Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose I. Tuberkul.-Arb. a. d. k. Gesundheitsamte. Bd. 7, S. 1. 1907. II. Bd. 9, S. 1. 1908.
- — Schütz und Holland (3): Versuche über die Haltbarkeit der behufs Immunisierung eingespritzten menschlichen Tuberkelbacillen im Körper des Rindes. Tuberkul.-Arb. a. d. k. Gesundheitsamte. Bd. 9, S. 27. 1908.
- — Jörn (4): Die Immunisierung gegen Tuberkulose. III. und IV. Tuberkul.-Arb. a. d. k. Gesundheitsamte. Bd. 10, S. 157. 1910.
- Weigert, C.: Bemerkungen zu v. Behrings Vortrag „Über Lungenschwindsuchtentstehung und Tuberkulosebekämpfung“. Dtsch. med. Wochenschr. 1903. S. 735.
- Weill-Hallé et Turpin (1): Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG. Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 41, p. 254. 1927.
- — (2): Note sur la prémunition du nourrisson contre la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG. Bull. de l'acad. de méd. 1927. p. 126.

# III. Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen.

Von  
Claus Schilling-Berlin.

Mit 2 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
1. Einleitung . . . . .	124
2. Natürliche Resistenz gegen Protozoen und Spirochäten . . . . .	125
3. Die Eintrittspforte und die Art der Einverleibung des Virus . . . . .	126
4. Verhalten der Erreger am Orte der ersten Ansiedlung in der Haut . . . . .	128
5. Weiterverbreitung . . . . .	129
6. Parasitismus . . . . .	130
7. Die toxischen Eigenschaften der Parasiten . . . . .	130
8. Die antigenen Eigenschaften der Parasiten . . . . .	133
9. Die Reaktionen des Wirtes; die Antikörper . . . . .	134
10. Reaktionen der Parasiten . . . . .	144
11. Verlauf und Ausgang der unbeeinflussten Infektion . . . . .	151
a) Akuter Verlauf mit tödlichem Ausgang . . . . .	152
b) Einmaliger Anfall, sterilisierende Heilung; Immunität . . . . .	152
c) Primärer Anfall, nicht sterilisierende Heilung; Immunität gegen Superinfektionen . . . . .	153
d) Chronische Infektion mit Ausgang in Heilung . . . . .	161
12. Verlauf und Ausgang der chemotherapeutisch beeinflussten Infektionen . . . . .	162
13. Versuche einer künstlichen Immunisierung . . . . .	169
14. Antagonismus zwischen Protozoen- und Spirochäteninfektionen . . . . .	171
15. Unterscheidung der Arten von Protozoen und Spirochäten . . . . .	172
Literatur . . . . .	174

## 1. Einleitung.

Daß die „Ergebnisse“ — zum ersten Male — eine Zusammenfassung der neueren Forschungen auf dem Gebiete der durch Protozoen hervorgerufenen Krankheiten des Menschen und der Tiere bringen, hat keine weitere Rechtfertigung nötig.

Daß aber mit den Protozoenkrankheiten auch gleichzeitig die durch Spirochäten hervorgerufenen Infektionskrankheiten besprochen werden sollen, bedarf wohl einer Erklärung; werden doch die Spirochäten heute wohl von allen Forschern von den Protozoen getrennt, von den meisten als eine Sondergruppe zwischen Protozoen und Protophyten, speziell Bakterien angesehen. Doch sind

der gemeinsamen Betrachtungspunkte, der übereinstimmenden Lebensäußerungen dieser beiden Erregergruppen so viele, daß Tatsachen aus der Pathogenese der einen Gruppe die aus der anderen Gruppe ergänzen und vice versa. Für den Pathologen sind beide Gruppen nicht zu trennen.

Im folgenden sind ältere Arbeiten nur soweit berücksichtigt, als sie zum Verständnis des Ganzen erwähnt werden mußten.

## 2. Natürliche Resistenz gegen Protozoen- und Spirochäteninfektionen.

Protozoen und Spirochäten sind an ihre natürlichen Wirte und Zwischenwirte sehr genau angepaßt. Z. B. ist es nicht möglich, Menschen mit dem *Trypanosoma brucei*, dem Erreger der Nagana oder Tsetsekrankheit in Afrika, zu infizieren (Selbstversuch von Taute); das geht schon aus der Tatsache hervor, daß Menschen in den weiten Tsetsegebieten Afrikas leben und häufig von den übertragenden Glossinen gestochen werden, daß in ihrer unmittelbaren Umgebung tsetsekrankte Haustiere existieren, ohne daß diese Menschen an einer tierischen Trypanose erkranken. In diesem Falle läßt sich diese Widerstandsfähigkeit dadurch erklären, daß das menschliche Blut *in vitro* eingebrachte Naganatrypanosomen rasch abtötet (Mesnil). Diese Tatsache ist praktisch von großer Wichtigkeit, hatten doch die Engländer ihre Bekämpfung der Schlafkrankheit, welche durch eine *Trypanosoma* (*Tr. gambiense*) erzeugt wird, das sich in vielen Punkten vom *Trypanosoma brucei* nicht unterscheiden läßt, darauf aufgebaut, daß *Trypanosoma brucei* und *gambiense* identisch seien.

Daß das Gelbfieber in Westafrika vorwiegend bei Weißen, wesentlich seltener bei Negern vorkommt, beruht nicht auf einer Rasseneigentümlichkeit — in Westindien erkranken Farbige ebenso wie Weiße — sondern wahrscheinlich auf einer Durchseuchung in der Kindheit<sup>1</sup>.

Die menschliche Malaria auf Tiere zu übertragen ist bisher nicht gelungen.

Ob die Amöben der menschlichen Ruhr in anderen Tierarten vorkommen, ist noch nicht sichergestellt; auf junge Katzen (*Kartulis*), Hunde (*Lösch*) und Kaninchen (*Huber*) lassen sie sich ziemlich leicht übertragen.

*Leishmania Donovanii*, der Erreger der tropischen Splenomegalie läßt sich auf sehr verschiedene Tierarten (auf Makaken, aber nicht auf *Cynocephalen*, auf kleine Nagetiere, besonders Hamster, und auf Hunde) übertragen; bei Hunden kommt der Parasit auch spontan vor.

Die bei Tieren parasitierenden Protozoen weisen einen verschiedenen Grad von Anpassungsfähigkeit auf, doch ist die experimentelle Übertragung meist nur in einer Gruppe möglich. Bei den — praktisch sehr wichtigen — Piroplasmen ist die Adaption an Rinder, Hunde usw. eine sehr scharfe. *Trypanosoma brucei* wurde bei den verschiedensten Tierarten gefunden (*Bruce u. a.*).

Auch in bezug auf die natürlich übertragenden Insekten sind die Protozoen sehr wählerisch: Malariaerreger vermehren sich ausschließlich in einigen, nicht in allen *Anopheles*-Arten; Trypanosomen nur in Glossinen; Piroplasmen nur

<sup>1</sup> Die Ätiologie des Gelbfiebers ist noch keineswegs restlos geklärt (*Schüffner 1927*), vielmehr ist die ätiologische Rolle der *Leptospira icteroides* *Noguchis* neuerdings wieder stark in Zweifel gestellt; trotzdem sollen die darauf bezüglichen Forschungen hier mitbesprochen werden.

in ganz bestimmten Ixodiden (Zecken); Leishmanien wahrscheinlich nur in einigen Phlebotomus- (Sandfliegen-) Arten.

Eigentümlich ist, daß *Trypanosoma brucei* wahrscheinlich ausschließlich durch die Stechfliege *Glossina morsitans* (? auch *palpalis*), das nahe verwandte *Trypanosoma equiperdum* der Pferde aber allein durch den Geschlechtsakt übertragen wird („Beschälseuche“); daß aber *Trypanosoma gambiense* (Schlafkrankheit) auf beiden Wegen sich verbreiten kann.

Die Spirochäten sind an ihre natürlichen Wirte meist nicht so strenge angepaßt, daß sie sich nicht auf andere übertragen ließen (Spir. *Obermeyer*i auf kleine Nagetiere, *Treponema pallidum* auf Affen, Kaninchen, Mäuse).

Die natürliche Übertragung durch blutsaugende Insekten ist bei den Spirochäten ziemlich streng an bestimmte Arten der Überträger gebunden. Aber bei der europäischen und nordafrikanischen *Recurrentis* kommen sowohl *Pediculus vestimenti* wie auch *Pediculus capitis* in Betracht. Die zentralafrikanische *Recurrentis* wird sogar durch eine ganz andere Tierart (*Ornithodoros*, eine Zecke) übertragen. *Treponema pallidum* (Syphilis) und *Treponema pertenue* (Frambösie) bedürfen keines Zwischenwirtes, sondern werden durch unmittelbaren Kontakt verimpft.

### 3. Die Eintrittspforte und die Art der Einverleibung.

Bei den Parasiten, welche hier besprochen werden, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: ein Teil sucht aktiv in den neuen Wirt einzudringen; solche Parasiten sind aktiv beweglich und können die äußeren und inneren Oberflächen selbsttätig durchdringen (Amöben, Spirochäten, einige Trypanosomen). Diese haben außerhalb wie innerhalb des Tierkörpers die gleiche Form, wenn man vom Cystenstand absieht; es sind meist einphasige Parasiten. Der andere Teil der Erreger wird mechanisch, passiv übertragen und macht außerhalb des warmblütigen Wirtes eine zweite Phase durch; diese Parasiten wechseln nach Eintritt in den neuen warmblütigen Wirt ihre Körperform, Ernährungsweise usw. Fast immer ist auch ein Phasen- oder Generationswechsel mit dem Wirtswechsel verbunden.

Daß die intakte Haut für einige Erreger, besonders für Spirochäten durchgängig ist, wurde mehrfach experimentell bewiesen.

Manteufel (1907) hat Ratten dadurch mit *Recurrentis* infizieren können, daß er spirochätenhaltiges Blut auf die intakte Haut träufelte und dort eintrocknen ließ. Kleine und Eckard (1913) haben gezeigt, daß bei der Rückfallfieberzecke (*Ornithodoros moubata*) das Sekret der Koxaldrüsen, das beim Blutsaugen entleert wird, Spirochäten enthält. Die Weil-Spirochäte dringt ebenfalls durch die unverletzte Haut ein (Uhlenhuth und Fromme). Manteufel und Worms (1925) weisen mit Recht auf die Bedeutung dieses Infektionsmodus hin (Syphilis).

Prigge (1926) konnte *Recurrentisspirochäten* (arsenfester Stamm) in der Haut von Kaninchen (die gegen andere Stämme resistent sind) 14 Tage lang nachweisen, aber auf diesem Infektionswege weder eine generalisierte Infektion noch Immunität erzielen.

Die Orientbeule (Erreger: *Leishmania tropica*) entsteht fast immer in der Haut; ob durch Stich eines Insektes, ist noch nicht erwiesen. Vorläufig müssen

wir annehmen, daß diese Erreger durch Kontakt auf die unverletzte Haut und, obwohl unbeweglich, doch in die Tiefe gelangen, vielleicht unterstützt durch Kratzen und Reiben; primäre Orientbeulen an Stellen, die von Kleidung bedeckt sind, kommen kaum vor. — Ähnliches gilt für die südamerikanische *Espundia*, gleichfalls eine Leishmaniose.

Ganz anders erfolgt die Einverleibung eines Erregers gelegentlich des Stiches eines blutsaugenden Insekts: hier wird der Erreger mit dem Inhalt des Stechapparates, speziell des Pharynx, sehr häufig mit dem Sekret der Speicheldrüsen, durch die feine Chitinröhre des Hypopharynx in die Wunde und direkt in die Blut- oder Lymphbahn des Wirtes bzw. Zwischenwirtes eingebracht. Bedeutungsvoll ist, daß die damit eingepflichten Parasiten fast stets aus einem ganz anderen Abschnitt des Entwicklungskreises dieses Erregers stammen, als z. B. die danach im Blute auftretenden Formen; bei Malaria z. B. werden Sporoziten, Produkte der geschlechtlichen Vermehrung durch den Anophelesstich eingepflicht, im Blute aber kreisen die Schizonten, d. h. Produkte der ungeschlechtlichen Vermehrung.

Eine Modifikation dieses Impfungsvorganges findet bei der Übertragung der Rückfallfieber-Spirochäte durch die Zecke *Ornithodoros (moubata, talaye, maroccanus)* statt: während der Stechrüssel in der Wunde liegt und die Zecke Blut saugt, entleert sie aus ihrer Kloake (After) den Saft der sog. Malpighischen Drüsen, etwa dem Harn vergleichbar. In diesem Sekret sind Spirochäten enthalten, was Leishman dadurch nachwies, daß er diese Flüssigkeit, in der die Zecke oft geradezu schwimmt, absog und auf empfängliche Tiere mit positivem Erfolg verimpfte. Dieses Drüsensekret gelangt natürlich in die Wunde, die durch den Stechrüssel erzeugt wurde, und wahrscheinlich kommt so die Infektion durch nachträgliche Infektion der Wunde, nur indirekt durch den Stich des Insektes zustande. Wie es sich damit bei den Läusen verhält, ist noch nicht geklärt; vielleicht spielt das Zerquetschen der Läuse durch Kratzen der Stichstelle eine Rolle.

Daß die Art der Übertragung eine nicht unwichtige Rolle spielt, sehen wir bei der Impfmalaria der Paralytiker; sie unterscheidet sich in manchen Punkten von der spontanen Infektion durch Stich des Anopheles. Besonders beachtenswert ist, daß bei gleicher Chininbehandlung 2% der mit der Spritze Infizierten, aber 57% der durch Anopheles Infizierten rückfällig wurden (Yorke, Davidson). Das nordafrikanische Rückfallfieber, welches durch Läuse übertragen wird, verläuft leichter, mit weniger Rückfällen, als die spanische *Recurrens*, welche durch Zecken (*Ornithodoros maroccanus*) verbreitet wird (Nicolle und Anderson 1926).

Auch die Schleimhäute sind bei vielen Protozoen- und Spirochätenkrankheiten die Eintrittspforten. Die Ruhr-Amöben drängen sich mit ihrem leichtflüssigen Ektoplasma zwischen die Epithelzellen der Darmwand ein und wandern tief in die Schleimhaut und die unterliegenden Schichten hinein. Das gleiche gilt von den Sporoziten und Merozoiten der Coccidien und Gregarinen, Sarcosporidien u. ä.

C. Fränkel (1907), Uhlenhuth und Händel (1907) und Manteufel (1907) konnten Mäuse und Ratten dadurch mit *Recurrens* infizieren, daß sie sie mit spirochätenhaltigen Organen fütterten; doch gelang dies nur mit einigen Stämmen. Auch von den Bindehäuten aus gelang der Versuch.

Noeller konnte Ratten dadurch mit Trypanosomen (*Tryp. Lewisi*) infizieren, daß er ihnen den frisch entleerten Kot von Flöhen, die vorher an infizierten Ratten gesogen hatten, auf die Maulschleimhaut brachte.

*Trypanosoma equiperdum* und *gambiense* werden durch den Geschlechtsakt übertragen; doch ist hierbei zu berücksichtigen, daß die Schleimhäute der Genitalien sehr häufig bei der Kohabitation oberflächlich verletzt werden oder sich im Zustand oberflächlicher Entzündung befinden.

Für die Syphilis- und Frambösiespirochäten bildet die intakte Schleimhaut kein Hindernis.

#### 4. Verhalten der Erreger am Orte der ersten Ansiedlung.

Bei vielen Protozoenkrankheiten ist das Organ, in dem der Eintritt des Parasiten erfolgt, auch der Ort dauernder Ansiedelung, so z. B. bei den Parasiten des Darms. Die Leishmaniosen der Haut bleiben auf dieses Organ beschränkt; der Befund von Leishmanien in regionären Lymphdrüsen ist wohl mehr als Verschleppung ohne krankhafte Erscheinungen denn als echte Metastasierung aufzufassen. Die Dysenterieamöben verlassen im Darm die Cysten, in welchen sie in den Darm gelangen; ob eine Vermehrung auf der Darmschleimhaut stattfindet, ist nicht bekannt. Sie bohren sich dann aktiv zwischen die Epithelzellen ein und gelangen so in die Submucosa, wo sie sich in Nestern vermehren und die bekannten Abscesse und Geschwüre erzeugen.

Von einigen Protozoen ist erwiesen, daß sie am Orte der Einverleibung lange Zeit „latent“ existieren, ehe krankhafte Veränderungen sich bemerkbar machen. So betrug z. B. bei einem Selbstversuch von Marzinowsky mit Orientbeule die Inkubationszeit 4 Monate.

Die Entwicklung charakteristischer „Primäraffekte“ findet man bei einigen wenigen Krankheiten der hier besprochenen Gruppe: die Entwicklung eines typischen Knotens und Geschwürs (Aleppo- oder Delhibeule) am Ort der Einspritzung bei dem bereits erwähnten Selbstversuch von Marzinowsky spricht dafür, daß der Primäraffekt sich an der Stelle, wo der Erreger eindrang, bildet. Bei Amöben dürfte wohl der erste submucöse Absceß, und daran anschließend das erste Darmgeschwür dort entstehen, wo die ersten Amöben die Submucosa erreichten. Stühmer (1926) hat als „Paradigma des menschlichen Syphilisablaufes“ die künstliche Dourineinfektion des Kaninchens zur Klärung mancher Fragen, insbesondere der Biologie des Primäraffektes herangezogen; nach dreitägiger Inkubationszeit folgt auf die örtliche Infektion am Scrotum der lokale „Primäraffekt“, begleitet von regionärer Drüsenschwellung, der sich die Aussaat der Erreger in die Blutbahn anschließt. Mit der Entwicklung der Antikörper vom 4. Tage ab wird auch die Möglichkeit einer Reinokulation geringer. Diese ist am 12. bis 14. Tage ganz aufgehoben. Klinisch wird der Eintritt der sekundären Periode durch die positive Blutreaktion (Komplementbindung nach Dahmen) offenbar.

Bei den durch Treponemen erzeugten Krankheiten (Syphilis und Frambösie) ist es experimentell sichergestellt, daß an der Stelle der Impfung ein Primäraffekt typischer Art entsteht (Neisser und Mitarbeiter); die Bildung von Tumoren und Schankern nach Impfung in den Kaninchenhoden sind hinreichend bekannt. An dieser Stelle sei die Beobachtung von Stempel und Armuzzi



(1927) erwähnt, die ein syphilitisches Kaninchen mit einem heterologen Stamm zwar nicht superinfizieren konnten (ein Primäraffekt entwickelte sich nicht), aber nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten mit dem seinerzeit eingebrachten und wieder exziierten Materiale auf einem frischen Kaninchen einen typischen Primäraffekt zur Entwicklung brachten.

Parasiten, durch den Stich eines Insektes direkt in ein Blutgefäß eingespritzt, treten dadurch unmittelbar in diejenige Umgebung ein, in welcher sie die Bedingungen für ihre Weiterentwicklung vorfinden. Die endoglobulären Parasiten dringen in die roten Blutkörperchen ein, die Plasmaschmarotzer vermehren sich in der Blutflüssigkeit. Hier setzt in dem zuerst befallenen Organ, dem Blute, auch gleich die Vermehrung der Parasiten ein.

## 5. Weiterverbreitung.

Daß sich Parasiten, die sich in einem präformierten Hohlraum des Wirtes oder in einem System solcher Hohlräume (Darm und Anhänge, Blase und Nierenbecken) angesiedelt haben, in den Wandungen dieses Systems sekundäre Ansiedelungsstellen suchen, ist leicht begreiflich: bei der Coccidiose des Kaninchens spielt sich die ungeschlechtliche Schizogonie wiederholt in den Epithelzellen des Darmes, der Gallenblase und der Gallenwege in der Leber ab, die jungen Schizonten befallen immer wieder neue Zellen, bis schließlich der ganze Darm und die Leber massenhafte Parasiten und Parasitenhaufen beherbergen. Bei *Hepatozoon perniciosum* der Ratte wandert der bei Auffressen des zweiten Wirtes, einer Milbe, in den Darmkanal eingeführte Sporozoit sofort in die Leber ein, um sich dort in einen Schizonten zu verwandeln.

Haben Parasiten die Haut bzw. Schleimhaut passiert, oder sind sie durch den Stechrüssel eines Insekts hindurch in die subcutanen Lymphräume gelangt, so werden sie entweder gleich durch den Lymphstrom weitergetragen; dies dürfte z. B. bei den unbeweglichen Leishmanien der Fall sein; — oder sie wandern aktiv in den Lymphbahnen weiter (Spirochäten, Trypanosomen) und gelangen so ins Blut. In den Lymphbahnen bewegen sich auch die Amöben vorwärts. Speziell das *Treponema pallidum* ist ein Parasit der interstitiellen Bahnen der Gewebsflüssigkeit; ihre Anreicherung und Vermehrung in den Lymphdrüsen ist bekannt. Die Lymphdrüsen scheinen den lebhaft beweglichen Trypanosomen und Spirochäten keine beträchtlichen Hindernisse in den Weg zu stellen: schon nach sehr kurzer Zeit (wenigen Stunden) sind subcutan einverleibte Trypanosomen und Spirochäten im Blute zu finden. Es ist aber auch sehr wahrscheinlich, daß sie durch die Capillarwände hindurch aktiv in die Blutbahn einwandern können.

Haben diese Erreger erst die Capillaren oder durch den Ductus thoracicus die großen Blutgefäße erreicht, so verbreiten sie sich im ganzen Körper. Daß sie von der Blutbahn aus in das Parenchym der von dem Blute durchspülten Organe einwandern können, ist z. B. für das *Treponema pallidum* der Syphilis experimentell gesichert.

Auch echte Metastasenbildung ist von einigen Protozoen bekannt. Die Amöbenabscesse der Leber entstehen durch Embolien der Amöben aus den Abscessen und Geschwüren des Darmes auf dem Blutwege. Die Herde der

geißellosen Formen von *Schizotrypanum cruzi* sind wohl gleichfalls als Metastasen, von der Blutinfektion ausgehend, aufzufassen. Das gleiche gilt von den multiplen Ansiedelungen bei Myxosporidien und Mikrosporidien.

## 6. Parasitismus.

Bei den parasitierenden Protozoen und Spirochäten finden sich alle Übergänge vom extremsten Parasitismus in einer Zellart bis zum Befallensein aller Arten von Zellen eines Wirtes. Die Coccidien z. B. dringen ausschließlich in die Epithelzellen des Darmes ein. Hier bestehen also scharfe Anpassungen der Parasiten an die Substanz und den Stoffwechsel einer bestimmten Zellart. — Trypanosomen und Blutspirochäten leben dauernd im Plasma des Blutes und auch im Überträger nur extracellulär. Aber es gibt auch Trypanosomen (*Tryp. Lewisi* und *Cruzi*, die auch in anderen Punkten manche Übereinstimmung zeigen), die wenigstens in einer Phase ihrer Entwicklung intracellulär sind. Der Malaria-parasit lebt im Menschen ausschließlich in roten Blutkörperchen; von Capillarendothelien wird er wohl nur passiv aufgenommen; im Anopheles lebt er im halbverdauten Blut, in den Spalten des Gewebes, in der Cöloflüssigkeit und im Saft der Speicheldrüsen, also in sehr verschiedenen Medien. Die Syphilis-spirochäte endlich ist in allen Geweben, auch intracellulär gefunden worden. Auch *Leishmania Donovanii* verschont kein Gewebe.

Daß bestimmte Protozoen bei spontaner Übertragung bestimmte Organe bevorzugen, geht aus dem bisher Gesagten bereits hervor. Daß aber die für die Ansiedelung von Parasiten besonders günstigen Bedingungen in bestimmten Organen auch dann von diesen ausgenützt werden, wenn diese Erreger bei der experimentell infizierten Tierart spontan nicht vorkommen, wenn die Erreger also gewissermaßen ihnen ganz neue Verhältnisse vorfinden, hat Plaut (1926) bei intraperitonealer Einspritzung von *Spirochaeta Obermeieri* bei Kaninchen gezeigt: nach einiger Zeit hatten sich die Spirochäten ausschließlich im Gehirn lokalisiert. Dieses Organ allein nimmt an der Immunität (Athrepsie) des übrigen Körpers des Kaninchens nicht teil.

## 7. Die toxischen Eigenschaften der Parasiten.

Zahlreiche Parasiten unter den Protozoen wirken rein mechanisch auf die Zellen, in denen sie wachsen; z. B. viele Sporozoen, u. a. Coccidien, Gregarinen. Bei anderen Protozoen, welche sich zu ungeheuren Massen in einem Organ (dem Blute) vermehren können, ist trotzdem eine mechanische Wirkung, wie Gefäßverstopfung, niemals festgestellt worden (Trypanosomen).

Eine kombinierte Wirkung scheint den Plasmodiden zuzukommen: die Schizonten der Malaria legen sich an die Wandungen der Capillaren an und schädigen deren Endothelzellen (siehe hierzu S. 172). Auch die Amöben der Dysenterie wirken sowohl mechanisch, als auch durch Gifte, die sie ausscheiden, was sich in der Absceßbildung kundgibt.

Wenn im infizierten Tierkörper Allgemeinreaktionen (Fieber, Stoffwechselstörungen u. ä.) eintreten, so werden diese in der Mehrzahl der Fälle von Stoffen verursacht, welche, in den Gewebsflüssigkeiten gelöst, die fixen Gewebszellen angreifen: Toxine. Auch bei den Protozoen- und Spirochätenkrankheiten

müssen wir Toxine, gelöste Reiz- oder Giftstoffe, als Ursache der Krankheit annehmen; sie jedoch nachzuweisen oder gar zu isolieren, ist nur in ganz wenigen Fällen gelungen.

Am schärfsten unter allen uns interessierenden Erkrankungen tritt der toxische Charakter der Erscheinungen hervor bei der Malaria. Hier interessieren uns vorläufig nur die Abschnitte 1—3 des beiliegenden Schemas, Abb. 1.

In den Abschnitten 1 und 2 vermehren sich die Parasiten schnell, meist in den inneren Organen, besonders im Knochenmark, und orientieren sich zeitlich derart, daß sie ihre Teilungen gleichzeitig innerhalb 1—2 Stunden durchführen. Zu Beginn des Abschnittes 3 steigt dann plötzlich die Temperatur des Kranken jäh an, meist eingeleitet von einem Schüttelfrost, begleitet von heftigem Krankheitsgefühl; kurz vor und im Beginn der Temperaturerhöhung findet man die Teilungsformen der Parasiten im peripheren Blute oder im Punktat des

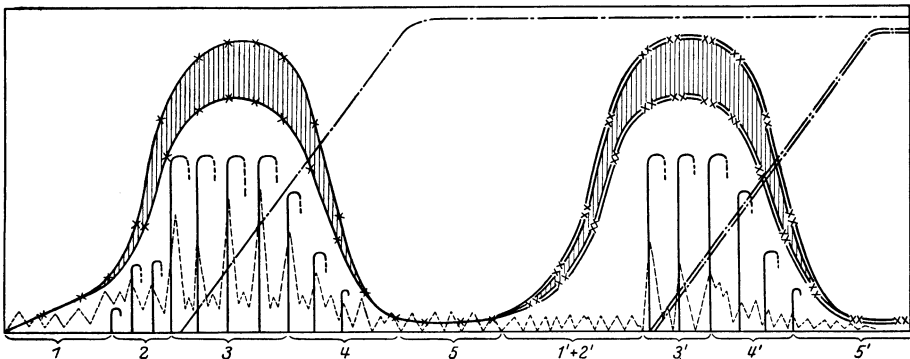


Abb. 1. Schema der Entwicklung einer Malariainfektion beim Menschen. ×—× Erste Vermehrungsperiode der Parasiten (Schizogonie). ||||| Absterbende Parasiten (Antigen). f f f Paroxysmale Toxine, welche gelegentliche der Teilungen der Plasmodien × in die Blutbahn geworfen werden. — · — · — Antikörper des 1. Anfalles. × × × × × Vermehrungsperiode des 2. Anfalles (Rezidivs). =; =; = Antikörper des 2. Anfalles. - - - - - Temperatur. 1 Präkubation; 2 Anfangsieber; 1 + 2 Inkubation; 3 Anfall, 4 Abklingen des Anfalles; 5 Labile Infektion.

Knochenmarks (Seyfarth). Es ist zwar klar, daß Teilung der Parasiten und Temperaturanstieg miteinander in Zusammenhang stehen müssen; es ist möglich, daß die sog. Restkörper, welche bei der Teilung übrigbleiben, Träger der fiebererregenden Stoffe der paroxysmalen Toxine sein können; aber es ist bisher nicht gelungen, diese Stoffe experimentell zu fassen; eigene Versuche des Referenten gelegentlich der Malariaimpfungen bei Paralytikern führten ebenso wie frühere, z. B. von Celli, zu keinem positiven Ergebnis. Die kleinen Temperaturschwankungen, welche bei künstlicher Übertragung der Malaria von Mensch zu Mensch in den ersten 24—48 Stunden nach der Impfung auftreten, sind nicht auf die Parasiten zurückzuführen, sondern auf die Einspritzung arteigenen Blutes; sie kommen auch bei „Leer“-Impfungen vor.

Es können auch nicht allein die Teilungsstadien sein, welche jene fiebererzeugenden Toxine hervorbringen; denn bei der sog. Tropica (durch *Plasmodium immaculatum* erzeugt) tritt 18—24 Stunden nach dem mit der Teilung der Parasiten synchronen Temperaturanstieg ein zweiter, oft noch höherer ein, der mit jener Teilung nicht mehr in Zusammenhang stehen kann.

Die paroxysmalen Toxine sind heftig wirkende Gifte; aber ihre Wirkung ist eine sehr kurz dauernde, denn schon nach wenigen Stunden sinkt die Temperatur wieder zur Norm, die Allgemeinerscheinungen verblassen; der Kranke scheint genesen. Sie werden restlos verbraucht, vom Körper erledigt; eine Cumulierung findet nicht statt.

Die paroxysmalen Toxine sind keine anaphylaktischen Antigene: sonst müßte eine zwei- oder dreimalige Wiederholung der Überschwemmung des Körpers mit solchen Toxinen zu einer Ananaphylaxie führen, was bei unbehandelter Malaria nicht der Fall ist. Vielmehr wiederholen sich die Anfälle, oft in ganz regelmäßiger Reihe, oft aber später auch in Verwirrung gebracht, manchmal wochenlang. (Im Schema, Abb. 1, sind nur 3 Paroxysmen gezeichnet.) Dies beweist, daß den paroxysmalen Toxinen eine antigene, immunisierende Wirkung nicht zukommt.

Die Abschnitte 1 und 2 verlaufen in etwa 40% der Fälle ohne Fieber, die Erkrankung setzt ganz plötzlich ein. In solchen Fällen muß die Toxinbildung, die ja allmählich mit der zunehmenden Parasitenzahl ansteigt (Schema x—x), einen gewissen Schwellenwert erreichen, um Fieber usw. auslösen zu können. Dies steht vielleicht mit den hämagglutinierenden Blutgruppen in einem, allerdings nicht scharf ausgeprägten Zusammenhange (Pilez, Wethmar 1927). Ob ein frühzeitiges Auftreten der Geschlechtsformen der Malaria dabei eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht.

In etwa 60% der Fälle aber tritt in der „Inkubations“-Zeit (1—2 des Schemas) nach 1—6 fieberfreien Tagen („Präkubations“-Zeit) ein unregelmäßiges Fieber von 1—6tägiger Dauer auf; und zwar nicht bloß bei künstlicher Übertragung von Arm zu Arm, sondern auch bei der Impfung durch den Stich infizierter Anopheles (James 1926); also nicht bloß dann, wenn die ungeschlechtlichen Formen (Schizonten) und die Geschlechtsformen (Gameten) überimpft werden, sondern auch, wenn ausschließlich die in der Speicheldrüse der Mücken enthaltenen Sporoziten übertragen werden. Auf dieses „Anfangsfieber“ hat man früher nicht geachtet; in den Lehrbüchern sind nur geringfügige Prodromalerscheinungen erwähnt. In der Blutgruppe I bei Spender und Empfänger tritt dieses Anfangsfieber bei allen Fällen auf, ist heftig, aber von kurzer Dauer; in den anderen Gruppen ist eine solche Regelmäßigkeit nicht zu finden (Wethmar 1927).

So deutlich wie bei der Malaria tritt die Wirkung der paroxysmalen Toxine bei keiner der anderen Protozoen- oder Spirochätenkrankheiten auf. Bei der „Vogelmalaria“ (Infektion der sperlingsartigen Vögel mit Plasmodium praecox, Proteosoma) ist wohl ein Cyklus der Entwicklung der Parasiten, aber keine paroxysmalen Krankheitserscheinungen feststellbar. Bei den übrigen Krankheiten dieser Gruppe aber ist die Vermehrung der Parasiten keine zyklische, sondern eine kontinuierliche. In dem Schema — Abb. 2 — ist dies durch das gleichmäßige Ansteigen der —Linie angedeutet. Auch bei diesen Tieren tritt die Bedeutung eines Schwellenwertes in die Erscheinung: Die Inkubationszeit z. B. bei der Piroplasmose der Rinder verläuft ohne Fieber, bis dann plötzlich die Temperatur ansteigt und in 2—3 Tagen steil treppenförmig zur Akme empor klimmt.

Bei den Trypanosomen, Spirochäten, Leishmanien, Piroplasmen, Theilerien ist es gleichfalls noch nicht gelungen, paroxysmale Toxine zu demonstrieren:

die Einspritzung selbst großer Mengen fast reiner lebender Trypanosomen löst bei kleinen Versuchstieren keinerlei sofort einsetzende Vergiftungserscheinungen aus.

Daß aber auch hier Toxine eine Rolle spielen, konnte bei diesen Krankheiten im Experimente gezeigt werden: aus den Sarcosporidien der Schafe, den sog. Miescherschen Schläuchen, kann durch Zertrümmern und Extrahieren ein heftig wirkendes Gift erhalten werden (Pfeiffer 1890, Laveran und Mesnil 1899, Teichmann und Braun 1910/11). Trypanosomen, durch gelindes Erwärmen abgetötet und teilweise aufgelöst, stellen ein Gift dar, das Mäuse akut tötet (C. Schilling und Rondoni 1913); Trypanosomen, beim Kaninchen unter die Conjunctiva gespritzt, erzeugen eine Keratitis, ohne daß die Parasiten selbst in die Hornhaut eindringen (Leber 1908).

Auf den weiteren Verlauf der uns interessierenden Erkrankungen, wie er in den beiden Schemata dargestellt ist, wird später eingegangen werden (S. 151).

Eine Toxinwirkung muß auch die Hämoglobinämie sein, welche bei einigen Piroplasmen auftritt und als Hämoglobinurie besonders in die Augen fällt; es sind nicht bloß die Erythrocyten, welche, von Piroplasmen befallen, zugrunde gehen, sondern es muß, wenn bei mäßiger Parasitenzahl im peripheren Blute die Zahl der Erythrocyten in wenigen Tagen auf  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{5}$  sinkt, eine toxische Wirkung, und zwar von Ausscheidungsprodukten der Parasiten angenommen werden.

Das Schwarzwasserfieber ist offenbar auf eine kombinierte Wirkung von Malariaparasiten und Arzneimitteln, besonders Chinin zurückzuführen. Ob hier Spirochäten mit eine Rolle spielen (Schüffner 1918), ist noch nicht hinreichend geklärt.

Auch die langsam fortschreitende Kachexie bei Malaria, die cerebralen Erregungszustände und die Schlafsucht bei Schlafkrankheit, der Kretinismus bei der Chagasschen Trypanose, die Abmagerung und Kachexie bei chronischer Amöbenruhr, die hochgradige Abmagerung und Herzschwäche bei tsetsekranken Pferden usw. kann nur als chronische Toxinwirkung vorgestellt werden.

## 8. Die antigenen Eigenschaften der Parasiten.

Neben den toxischen Eigenschaften der Protozoen und Spirochäten gehen ihre antigenen Fähigkeiten einher.

Für eine Anzahl dieser Parasiten ist erwiesen, daß sie in ihren Leibern Antigene enthalten. Der erste Nachweis ist Marchoux und Salimbeni (1903) zu verdanken: sie trennten die brasilianische Hühnerspirochäte (*Spir. gallinarum*) vom Serum, töteten sie durch Aufbewahren während 3 Tage bei Zimmertemperatur oder durch 5—10 Minuten langes Erwärmen bei  $55^{\circ}$  ab und spritzten sie Hühnern ein, impften diese einige Tage später mit vollvirulentem Material und sahen danach keine Infektion. Auf andere Weise (Lösung der Spirochäten in taurocholsaurem Natrium) konnten Neufeld und v. Prowazek (1907) das gleiche nachweisen. Reiter (1925) konnte mit *in vitro* (wie?) abgetöteten Kulturen von *Recurrentis*-Spirochäten keine Immunität erzielen, dagegen trat Immunität ein, wenn er Immuneserum von Mäusen in geeigneter Menge (0,4 ccm) mit *Recurrentis*-Spirochäten (0,5 ccm Mäuseblut) zusammen einspritzte; Referent führt dies auf die durch das Immuneserum im Tierkörper abgetöteten

Spirochätenleiber (im Gegensatz zur Abtötung *in vitro*) und deren antigene Wirkung zurück; der Autor nimmt eine „stumme“ Infektion an, ohne dies aber zu beweisen. Der gleiche Einwand gilt für die Versuche desselben Autors mit der Weilschen Spirochäte (1926). Für Trypanosomen haben Latapie (1911), Braun und Teichmann (1911), C. Schilling (1912) den Nachweis erbracht, daß abgetötete Trypanosomen als Immunoantigene wirken können (s. S. 170).

Durch diese experimentell festgestellten Tatsachen bietet sich auch für die im Verlaufe der spontanen Erkrankungen an Spirochätosen usw. auftretende Immunität eine befriedigende Erklärung:

Bei der Teilung eines Malariaparasiten entstehen 8—26 Teilstücke; nach einigen Teilschritten müßte das Blut mit Parasiten überschwemmt sein. In der Tat aber geht selbst die stärkste Infektion nicht über 47% der Erythrocyten hinaus (Mac Fie), und im allgemeinen sind die Schwankungen der Parasitenzahlen von Tag zu Tag nicht besonders große. Es muß also angenommen werden, daß stets eine gewisse Anzahl der neugebildeten Parasiten zugrunde geht. Für *Proteosoma* (Vogelmalaria) ist ein solches Zugrundegehen im akuten Stadium durch Zählung nachgewiesen (Taliaferro 1925). Dies ist in den Schemata 1 und 2 auf S. 131 und 135 durch die senkrechte Strichelung angedeutet. Bei den Trypanosomen, Spirochäten, Leishmanien und Piroplasmen sind wir berechtigt, das gleiche anzunehmen. Daraus ergibt sich die Auffassung, daß diese im Körper sich spontan auflösenden Parasitenleiber als Antigene wirken. Die durch sie ausgelösten Reaktionen des Körpers sind von ausschlaggebendem Einflusse auf den weiteren Verlauf der Infektion.

Werden die Parasiten durch ein Medikament (Salvarsan) im erkrankten Tierkörper abgetötet, so wirken sie anscheinend nicht mehr als Antigene: Levaditi und Mutermilch (1913) haben Meerschweinchen mit *Trypanosoma brucei* infiziert und mit Salvarsan behandelt; die Wirksamkeit der (ja auch bei unbehandelten Tieren) auftretenden parasitociden Antikörper stellte sich nicht früher ein und war auch nicht gesteigert. Ob die *in vivo* durch Medikamente abgetöteten Trypanosomen als Antigene wirken, erscheint demnach zweifelhaft; die Immunität aber, welche durch die spontan absterbenden Erreger entsteht, entwickelt sich allmählich und unabhängig, sie wird durch eine nachträgliche Abtötung der Parasiten nicht beeinflusst.

Die agglomerierende Fähigkeit des Serums wird durch Arsenbehandlung gleichfalls nicht gestört (Lange 1911 bei Dourine).

## 9. Die Reaktionen des Wirtes.

Die Reaktionen des Wirtes auf das Eindringen von Protozoen oder Spirochäten stellen eine Skala mit zahlreichen Stufen dar, von der reaktionslosen Invasion, die als Symbiose bezeichnet werden kann, bis zur akut tödlichen Erkrankung. So ist die Trypanosomeninfektion der Hausratte für diese meistens belanglos; die Coccidiose der Kaninchen ruft erst dann Krankheitserscheinungen hervor, wenn sehr zahlreiche Darmepithelzellen befallen und so für die Resorption der Nahrung ausgeschaltet sind. Am anderen Ende der Reihe stehen die Piroplasmen, welche die befallenen Tiere in wenigen Tagen töten können; die *Febris recurrens* mit einer Mortalität von 3—10 und mehr

Prozent; das Kala-azar (Splénomegalie) mit jahrelang dauernder Kachexie und etwa 95% Mortalität.

Dringen Parasiten in Zellen ein, so gehen diese wohl ausnahmslos zugrunde. Dabei wird die Substanz der Zelle zum Aufbau des heranwachsenden Parasiten aufgebraucht, in einigen Fällen unter recht charakteristischen Erscheinungen, z. B. bei der Malaria tertiana und tropica unter Ausfällung von Körnchen im Erythrocyten, die charakteristisch mit Farben reagieren (Schüffnersche und Maurersche Fleckung). Proteosoma verschiebt häufig den Kern des Erythrocyten in typischer Weise. Die Dysenterieamöbe nimmt Erythrocyten des Wirtes in ihr Protoplasma auf.

Sehr große praktische Bedeutung kommt den Allgemeinreaktionen des Wirtes zu. Die am meisten auffallende Reaktion ist bei vielen der uns inter-

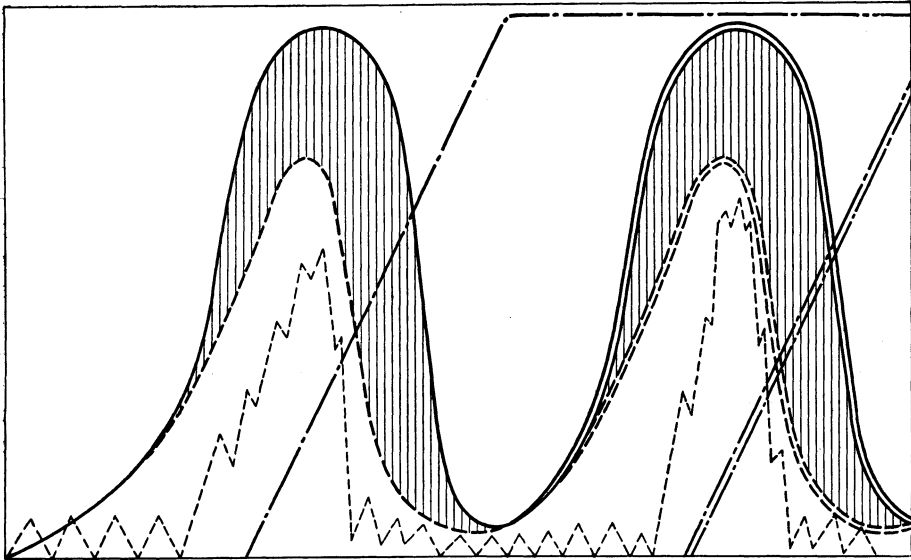


Abb. 2. — Zahl der Erreger beim 1. Anfall. — Zahl der Erreger beim 2. Anfall. ||||| Absterbende Erreger (Antigen). — — — — — Antikörper aus dem 1. Anfall. — — — — — Antikörper aus dem 2. Anfall. - - - - - Temperatur.

essierenden Krankheiten die Temperaturreaktion, das Fieber. Daneben gehen vielfach auch schwere Störungen des Stoffwechsels einher.

Es kann nicht Aufgabe dieses Referates sein, eine Abhandlung über die Pathogenese unserer Krankheitsgruppe zu schreiben. Es sei deshalb nur auf die eigentümlichen Erscheinungen der kachektisierenden Trypanosen und der Metasyphilis hingewiesen, bei denen die Erreger nur in ganz geringer Zahl in den befallenen Organen und in den Krankheitsprodukten nachzuweisen sind und trotzdem die schwersten Veränderungen zustande kommen; ferner auf die besonderen Erscheinungen der hereditären Syphilis; auf die chronische kachektisierende Malaria. Die Forschung hat sich in der letzten Zeit sehr viel mit den akuten, aber so gut wie gar nicht mit der Ätiologie dieser sekundären und tertiären Krankheitsformen beschäftigt.

Im Serum und in der Leber normaler Tiere ist eine Substanz enthalten, welche absterbende Trypanosomen wieder voll beweglich machen kann (Schern 1925). Diese

Substanz ist wahrscheinlich eine Zuckerart. Bei Tieren (Ratten), welche mit Trypanosomen infiziert worden waren, nahm mit dem Fortschreiten der Erkrankung diese Substanz allmählich ab. Die Trypanose stellt sich also dar als eine allmähliche Verarmung erst des Blutes, dann der Leber an jener zuckerartigen Substanz; sie ist nach Schern eine „Zucker-Hunger“-Krankheit.

Die Antikörper. Die Reaktionen des Wirtsorganismus auf die Antigene äußern sich nun in sehr verschiedener Weise.

Parasiticide Antikörper sind bei den für uns wichtigen Krankheiten zuerst nachgewiesen worden von Gabritschewsky 1896 beim Rückfallfieber des Menschen, und 2 Jahre später bei der Gänsepirochätose. Mischt man Serum von einem Recurrenskranken, das nach der Krisis des ersten Anfalles entnommen wurde, mit spirochätenhaltigem Blute eines anderen Kranken aus dem ersten Anfall, so verlieren die Spirochäten in einigen Minuten ihre Beweglichkeit, verklumpen untereinander und sterben ab. Bei Trypanosomen wurde diese parasiticide Eigenschaft vom Referenten (1902) zuerst beobachtet. Bei der Malaria konnten bisher parasiticide Antikörper nicht nachgewiesen werden.

Daß manche Warmblüterarten in ihrem Serum normalerweise parasiticide Antikörper beherbergen, ist bekannt. Am wichtigsten ist das Beispiel, daß menschliches Serum die Trypanosomen der Nagana *in vitro* abtötet. Rosenthal und seine Mitarbeiter haben diese Tatsache unter verschiedenen Gesichtspunkten experimentell erforscht; sie haben u. a. festgestellt, daß Erkrankungen der Leber die trypanocide Eigenschaft abschwächen oder aufheben können. Hier mögen die Arbeiten von Schern (1927) erwähnt werden, die auf eine wichtige Rolle der Leber und des Zuckers bei der Pathogenese der Trypanosen hinweisen. Neumarck u. Pogorschelsky (1925) fanden die trypanocide Eigenschaft des Serums erst einige Wochen nach der Geburt, nicht aber bei Neugeborenen. Während des Schüttelfrostes bei Malaria nehmen die trypanociden Substanzen im Serum ab, erreichen aber vor dem folgenden Paroxysmus wieder die frühere Höhe (Jaffé und Brown 1927).

Die parasitiden Antistoffe, welche im Verlaufe der Spirochäteninfektionen entstehen, sind Lysine. (Manteufel 1907 bei Recurrens, Uhlenhuth u. Fromme 1916, Troisier 1924 bei Weilscher Krankheit.)

Auflösung der Spirochäten des Gelbfiebers im Peritoneum von Meerschweinchen hat Noguchi erzielt, wenn er die Spirochäten mit einem Immunsorum von Kaninchen zusammen einspritzte; die Reaktion war im Vergleich mit der Weil-Spirochäte hinreichend spezifisch. In der Epidemie von Bucaramanga (bei Bogotá, 1917) ergab der Pfeiffersche Versuch mit *Leptospira icteroides* des Gelbfiebers positives, mit *Leptospira icterohaemorrhagiae* der Weilschen Krankheit negatives Resultat, während die Agglutination mit beiden Stämmen gleich ausfiel; danach wäre die Spirochätolyse im Peritoneum des Meerschweinchens allein ausschlaggebend für die Diagnose. Dem stehen die Untersuchungen von Sellards (1927) gegenüber, der mit dem Serum von 11 Gelbfieber-Rekonvaleszenten keine Auflösung der *Leptospira icteroides* Noguchis im Pfeifferschen Versuch erzielen konnte.

Sehr beachtenswert sind Versuche von Schüffner und Mochtar (1927). Sie prüften verschiedene *Leptospira*-Immunsora teils von Rekonvaleszenten (Weilsche Krankheit), teils von mit *Leptospira*-Kulturen immunisierten Tieren. Ebenso wie bereits Inada und Ito, Uhlenhuth und Fromme sahen sie in stark



verdünnten Seren (1 : 100—1 : 50 000) eine Lysis der Spirochäten eintreten, und zwar sowohl im aktiven wie im inaktivierten Serum. (Über Agglutination in solchen Seren s. S. 139). Aber sie konnten auch beobachten, daß die Lysine des Serums stets eine mehr oder weniger große Zahl von Leptospiren vollkommen verschonten, während sie die überwiegende Mehrzahl völlig aufgelöst oder in Körnchenhaufen verwandelt hatten; auf die Bedeutung dieser Beobachtung kommen wir noch zurück (S. 145). Eine Trennung der *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Weil) von *Leptospira icteroides* (Noguchi) mit Hilfe dieser Methode ist den Autoren nicht gelungen, auch dann nicht, wenn sie die Reaktion in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens anstellten.

Die Menge der parasitociden Antikörper wird weitgehend beeinflusst von der Stärke der Infektion, wohl besonders auch von der Zahl der sich entwickelnden und dann absterbenden Parasiten (Steiner u. Steinfeld für *Recurrens* 1925 u. 1926).

In welchen Organen die parasitociden Antikörper gebildet werden, ist bisher nicht untersucht worden. Doch steht fest, daß sich bei der Spirochätose (*Recurrens*) der kleinen Nagertiere das Gehirn nicht an der Bildung dieser Antikörper beteiligt; sonst könnten die ausschließlich im Gehirn immuner Mäuse gefundenen Spirochäten nicht serumempfindlich sein (Steiner u. Steinfeld 1925). Ferner hat Plaut (1926) gezeigt, daß bei *Recurrens*infektion des Kaninchens die Spirochäten aus dem Blutstrom und den Organen bald verschwinden, dagegen ausschließlich im Gehirn erhalten bleiben; dieses Organ nimmt nicht an der allgemeinen Immunität des Kaninchens gegen *Spirochaetae* Obermeieri teil.

Bei *Recurrens* der kleinen Nager sind die parasitociden Eigenschaften des Blutserums schon unmittelbar nach der ersten Krisis nachweisbar. Bei anderen Infektionen ist der Zeitpunkt ihres Auftretens nicht genauer festgestellt.

Wie lange die parasitociden Antikörper im Blute nachweisbar sind, hatte Manteufel 1907 zu untersuchen Gelegenheit bei einer Laboratoriumsinfektion mit *Recurrens*, variet. *americana*: schützende Dosis des Rekonvaleszenten-serums nach 3 Monaten 0,05 ccm, nach 4 Monaten 0,1, nach 4½ Monaten war 0,25 ccm wirkungslos. (Siehe hierzu Nachtrag S. 183.)

Die Tatsache, daß im Serum kranker Tiere und Menschen parasitentötende Substanzen nachweisbar sind, liefert nun die nächstliegende Erklärung für zwei Phänomene, für das spontane Abklingen des akuten Krankheitsanfalles, sei es in lytischer (Schema S. 131, Abb. 1), sei es in kritischer Form (Schema Abb. 2, S. 135) und für die nach dem Anfall auftretende Immunität.

Angeregt durch die aus den absterbenden Parasitenleibern stammenden Antigene, produziert der Körper parasitocide und antiinfektiöse Antikörper in immer steigender Menge; diese töten immer mehr von den Parasiten ab und so verschwinden diese aus dem Blute; der Anfall ist erloschen.

Wenn in der Folgezeit die parasitociden Antikörper weiter im Blute kreisen, so ist denkbar, daß neu in die Blutbahn gelangende Parasiten derselben Art von diesen Schutzstoffen abgetötet werden.

Entnimmt man einem mit *Dourine* (*Tryp. equiperdum*) infizierten Tiere Serum, mischt es mit lebenden Trypanosomen derselben Art und injiziert es

Mäusen, so geht die Infektion bei geeigneter Dosierung nicht an; eine abtötende Wirkung des Serums *in vitro* aber ist nicht vorhanden (Rouget 1896). Dasselbe haben Rabinowitsch und Kempner 1899 für das Serum chronisch mit dem Rattentrypanosoma (*Tryp. lewisi*) infizierter Ratten festgestellt. Mesnil und Brimont (1909) haben diese Substanzen bei anderen Trypanosomenarten genauer untersucht und festgestellt, daß die Trypanosomen die antiinfektiöse Substanz *in vitro* binden, aber erst dann ihrer Wirkung erliegen, wenn sie in den lebenden Tierkörper gebracht werden. Bei der Hundepiroplasmose sind derartige Antikörper von Nocard (1902) aufgezeigt worden.

In diesen Fällen muß also angenommen werden, daß es nicht direkt parasiticide Antikörper sind, welche die Vermehrung der Parasiten nach der Überführung des Serum-Parasitengemisches in einen empfänglichen Organismus verhindern, sondern daß erst in diesem neuen Körper Substanzen entstehen, welche die Ansiedelung der Parasiten hintanhaltend. Da die Trypanosomen Plasmoparasiten sind, so müssen jene Substanzen auch im Plasma vorhanden sein.

Es drängt sich ein Vergleich auf mit der Tatsache, daß manche Chemikalien, z. B. Chinin, auf Protozoen (Malariaplasmodien) *in vitro* nur schwach abtötend wirken (Verdünnungen 1 : 500, Epstein und Rubinstein 1925), im Körper des Kranken aber in 1000fach höherer Verdünnung sehr wirksam sind (Repulsionstheorie Morgenroths). Doch gehören diese Probleme in das Gebiet der reinen Chemotherapie und sollen daher nur angedeutet werden.

Bei der Syphilis hat Ebersson (1921) Serum latent syphilitischer Menschen mit spirochätenhaltigem Material gemischt,  $1\frac{1}{2}$  Stunden bei  $37^{\circ}$  gehalten und dann in die Hoden von Kaninchen verimpft. Die Infektion ging nicht an; eine Nachprüfung der Befunde durch Reiter bestätigt diese Beobachtung. Es sind also auch im Blute der Syphilitiker im Stadium der labilen Infektion (s. S. 154 u. f.) antiinfektiöse (? parasiticide) Antikörper vorhanden.

Ob die von Rosenbusch und Gonzalez (1926) bei der argentinischen Rinderpiroplasmose (*Babesia bigemina*, var. *argentina*) festgestellten infektionshindernden Serumstoffe zu den parasitoiden Antikörpern gehören oder nicht, wurde bisher nicht untersucht.

Uhlenhuth und Großmann (1926) haben mit verschiedenen Stämmen der *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* der Weilschen Krankheit Immunsere von Kaninchen hergestellt und die Spirochäten in solchen Seren, mit Leitungswasser 1 : 30 verdünnt, gezüchtet: während diese in heterologen Seren gut wuchsen, konnte in homologen Seren kein Wachstum erzielt werden. Es sind also in den Seren der vorbehandelten Kaninchen Stoffe vorhanden, welche die Vermehrung der Spirochäten selbst in hoher Verdünnung (bis 1 : 1000) verhindern (s. a. Battistini 1925). Vielleicht lassen sich derart wachstumshemmende Serumstoffe auch bei anderen Infektionen nachweisen; bei den Wasserspirochäten haben Uhlenhuth und Großmann (1926) solche Unterschiede ermittelt.

Mooser berichtet, daß das Serum einer infolge von Katzenbiß erkrankten Patientin die Spirochäten *in vitro* immobilisierte und *in vivo* abtöte; ähnliches gilt vom Serum experimentell mit Spirochäten der Rattenbiß-Krankheit infizierter Kaninchen.

Bei Kala-Azar (Indien, China) ist festgestellt worden, daß das Serum der Kranken die Kulturformen (Flagellaten) der *Leishmania donovani* *in vitro* abtötet (Hindle, Hou und Patton 1926).

Die parasiticiden Antikörper gewähren, passiv auf normale Tiere übertragen, einen Impfschutz, der aber nur relativ kurze Zeit anhält (Manteufel 1907 bei Recurrens-Ratten-Immunsereum zwischen 5 und 10 Tage). Meist tritt er nur dann hervor, wenn man Serum und Parasiten gemischt einspritzt; schon die Injektion beider Komponenten an verschiedenen Körperstellen hebt die Wirkung auf (Piroplasmose der Hunde, Nocard 1902).

Dem Serum von Rekonvaleszenten der Weilschen Krankheit eignen kräftig wirksame Schutzstoffe (Uhlenhuth und Fromme 1916); schon 0,01 ccm Serum kann gegen 1,0 ccm Virusblut schützen.

Heilwert besitzen parasiticide Sera nur in sehr geringem Grade. Bei der Malaria fehlt er völlig. Bei Trypanosen ist er bekannt bei Rattentrypanosomen, doch ist er nur innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infektion wirksam; ferner bei Nagana; aber die Wirkung ist stets eine sehr unsichere und schwache.

Taliaferro (1926) hat das Neisser-Wechsbergsche Phänomen (Unwirksamkeit hoher Konzentrationen von Immunsere, Wirksamkeit stärker verdünnter Sera) auch bei Trypanosomen-Immunsere beobachtet. Bei Recurrens läßt sich die Heilwirkung von Rekonvaleszentensereum im Tierversuch deutlich erweisen.

Nachdem die japanischen Forscher über Heil- und Schutzwirkung von spezifischen Tierseren bei Weilscher Krankheit berichtet hatten und Uhlenhuth solche Sera bereits empfohlen hatte, berichtet Pettit (1926) von günstiger Heilwirkung eines Serums, das vom Pferde durch Einspritzung von Weils-Spirochäten gewonnen wurde; desgl. Timmermann (1927). Ebenso hat Noguchi (1920) durch Behandlung von Pferden mit seiner Spirochaeta icteroides ein Serum erzeugt, das sich bei Gelbfieberfällen (?) gut bewährt haben soll. Bei den westafrikanischen Gelbfieberfällen aber hat solches Serum nur unsichere Wirkung gehabt.

Die Rolle der Phagozyten bei der Vernichtung der Parasiten unserer Gruppe war schon 1896 Gegenstand einer Diskussion zwischen Weigert, Gabritschewsky und Metschnikoff; die Unterschiede in den Beobachtungen lassen sich auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über Rezidivstämme erklären. Die Phagozytose spielt bei der Lysis oder Krisis der Anfälle eine ganz untergeordnete Rolle; so sprechen sich auch Novy und Knapp (1906) und Manteufel (1917) aus. Wahrscheinlich werden nur bereits geschädigte Parasiten von den Phagozyten aufgenommen.

Opsonine sind bisher bei den hier besprochenen Erkrankungen nicht beobachtet worden.

Bei den Spirochätosen ist eine Agglomeration zuerst von Gabritschewsky (1896) kurz vor der Krisis der Gänsepirochätose beschrieben worden. Bei den Trypanosen tritt das Phänomen — Verklumpung der Parasiten bei gut erhaltener Beweglichkeit — typisch nur bei dem Ratten-Trypanosoma Lewisi auf; bei den pathogenen Trypanosomen ist die Agglomeration nicht konstant; am schärfsten bei der Dourine (Lange 1911). Auch normales Pferdesereum agglomeriert Tsetsetrypanosomen (Rieckenberg 1917). Immunsere, von Ratten durch wiederholte Injektion, z. B. von Recurrensblut gewonnen, geben das typische Bild einer Bildung von Klumpen lebhaft beweglicher Spirochäten. Auch bei der Weilschen Krankheit tritt ein Agglutinin im Serum der

kranken Menschen auf (van Gelder; Creyx und Bonnel 1926). Schüffner und Mochtar (1927) schildern diese Agglomeration als ganz typisch (Flockung und Bildung von „Brutnestern“). Die Sera sind in Verdünnungen bis  $1/100$  wirksam; unter dieser Grenze hört die Agglomeration auf, dagegen setzt die Auflösung der Leptospiren ein. Eine Differenzierung der Weilschen Spirochäte von der Noguchischen *Leptospira icteroides* gelang mit dieser Methode nicht. Noguchi (1920) dagegen gibt an, daß Rekonvaleszenten- und Tierimmunsera die *Leptospira icteroides* spezifisch agglutinieren, am besten im Pfeifferschen Versuch; die Reaktion könne auch für die nachträgliche Feststellung einer überstandenen Gelbfiebererkrankung verwertet werden.

Noguchi (1925 und 1926) behandelte Kaninchen mit Kulturflagellaten von verschiedenen *Leishmania*-Arten und prüfte dann das Serum dieser Tiere auf agglomerierende Wirkung auf diese Flagellaten mit positivem Ergebnis und guter Spezifität; er unterschied auf diese Weise *Leishmania tropica* (Aleppo-beule) von *Leishmania Donovanii* (Kala-Azar, Splenomegalie) und *Leishmania brasiliensis* (Espundia) (s. a. Kligler 1925).

Im Verein mit anderen Reaktionen kann die Agglomeration zur Feststellung der Immunität verwertet werden; für sich allein ist sie, besonders bei den Trypanosen, nicht genügend spezifisch.

Rieckenberg (1917) hat entdeckt, daß das Blutplasma (nicht Serum) einer von Trypanosomeninfektion geheilten Maus oder Ratte die Eigenschaft besitzt, die Trypanosomen desselben Stammes mit Blutplättchen zu beladen. Die Reaktionsstoffe treten erst nach dem Verschwinden der Trypanosomen auf. Mit dieser Reaktion ließen sich Rezidivstämme vom Ausgangsstamm und homologe von heterologen Stämmen gut unterscheiden. Kritschewsky (1925) hat die Körper „Thrombocytobarine“ genannt und ihre Amboceptorenatur nachgewiesen. Brussin (1924) hat das gleiche Phänomen bei *Recurrentispirochäten*, Kritschewsky und Tscharikower (1926) bei der Weilschen Spirochäte beobachtet. Rieckenberg meint, daß sowohl die Trypanosomen als auch die Blutplättchen des Immuntieres klebrig werden, Kritschewsky aber und Krantz (1926) nehmen an, daß nicht die Blutplättchen eine aktive Rolle bei der Reaktion spielen, sondern daß die Trypanosomen bzw. Spirochäten durch das Serum klebrig gemacht werden. Im Gegensatz zu den Trypanosen gehen bei *Recurrentis* die Thrombocytobarine auch in das durch Gerinnung gewonnene Serum über; die für Spirochäten spezifischen Substanzen werden nur unter dem Einfluß der Infektion mit lebenden Erregern gebildet, nicht aber nach Einspritzung abgetöteter Spirochäten.

Bei diesem Phänomen tritt ein Unterschied in den verwendeten Trypanosomen-Stämmen deutlich hervor (Rieckenberg 1907). Ehe man auf diese Reaktion weitgehende Schlüsse aufbaut, müßten erst Untersuchungen angestellt werden, wie sie sich bei den durch die natürliche Übertragung (*Glossina*, *Ornithodoros*) erzeugten Erkrankungen verhält.

Mit den Kulturflagellaten der *Leishmania tropica* (Parasiten der Orientbeule) lassen sich bei Mäusen Immunsera erzeugen, die die Verklebung der Flagellaten mit Blutplättchen bewirken (Messik 1927).

Es ist seit langem bekannt, daß das Serum Malariakranker eine positive Komplementbindung mit Syphilisantigen geben kann. Mörch (1926) sah bei 11 nichtsyphilitischen wassermannegativen Geisteskranken, die mit Malaria

infiziert wurden, 10mal im Verlauf des Fiebers die Wassermannreaktion positiv werden; bei 19 wassermannnegativen Paralytikern wurde die Reaktion 18mal positiv; ähnlich Mayr (1927). Dies spricht für nahe Verwandtschaft der Antigene bei Malaria und Syphilis.

Bei Malaria haben Gorowitz-Wlassoff (1923) und Horowitz (1924) versucht, Komplementbindung gegen ein aus der Placenta einer Malariakranken hergestelltes Antigen zu erzielen, aber ihre Versuche sind nicht beweisend, da die Kontrollen gleichfalls zum Teil positiv reagierten.

Auch bei mit Trypanosomen infizierten Tieren treten komplementbindende Antikörper auf (Landsteiner, Müller und Pötzl 1907, Levaditi und Mutermilch 1909, Landsteiner und v. d. Scheer 1927). Doch sind diese Versuche stets unter sorgfältigster Kontrolle mit Normalsera auszuführen, da z. B. ein Kaninchen bald spontan hemmende, bald nicht hemmende Sera liefern kann. Auch sind diese Antikörper nicht art-, sondern höchstens gruppenspezifisch (Schilling und Hoeßlin 1909). Neuere Versuche von Robinson (1926) mit *Trypanosoma brucei* und *congolense* haben gleichfalls ergeben, daß ein Übergreifen der Komplementbindungsreaktion von einer Trypanosomenart zur anderen stattfindet.

Komplementbindende Antikörper entstehen auch, wenn man Kaninchen (deren Serum im obigen Sinne einwandfrei ist) mit abgetöteten Trypanosomen wiederholt vorbehandelt; und zwar reagieren solche Sera sowohl mit Wassermann-Lues-Antigenen als auch mit alkoholischen Extrakten aus den Trypanosomenleibern (Landsteiner). Daraus ergibt sich, daß hierbei ein Lipoid in Wirksamkeit tritt, das sich mit Alkohol extrahieren läßt; wieweit die Eiweißkörper der Trypanosomen in die Reaktion eintreten, ist noch zu untersuchen.

Die Bindung zwischen „Komplement“, einem spezifischen oder unspezifischen, lipoidhaltigen Antigen und einem im Serum der Syphilitiker enthaltenen Antikörper ist als Bordet-Wassermannsche Reaktion bekannt. Diese Antikörper gehen sehr weit parallel mit solchen Substanzen des Syphilitiker-serums, die mit cholesterinierten Lipoidextrakten in abgepaßter Verdünnung Ausflockung ergeben (Sachs-Georgische Reaktion), oder die mit einfachen alkoholischen, stark mit Wasser verdünnten Lipoidextrakten eine Flockung bewirken, die bei abgepaßtem Kochsalzzusatz nicht wieder in Lösung geht (Meinickesche Reaktion). Diese Antikörper sind bei Lues im 2. und 3. Stadium in 90—100% der Fälle nachzuweisen (v. Wassermann); im Frühstadium dauert es mindestens 4—5 Wochen, bis nach der Infektion die Reaktion positiv wird; das Antigen entfaltet also eine ganz allmähliche Wirkung (verglichen z. B. mit dem Auftreten von Antikörpern bei der Recurrensinfektion der kleinen Nager) und die Antikörperbildung ist dementsprechend eine langsame.

Die Diskussion über die Frage nach den Antigenen und nach der Natur der Reagine bei der Syphilis ist zur Zeit auf einem Höhepunkte angelangt. Sie hier im einzelnen zu besprechen, würde den Rahmen dieser vergleichenden Zusammenstellung der Beziehungen zwischen Protozoen- und Spirochätenkrankheiten überschreiten; deshalb seien nur einige besonders wichtige Punkte erwähnt. Über das luetische Antigen, das die komplementbindenden Stoffe erzeugt und mit diesen reagiert, stehen sich zwei Ansichten schroff gegenüber. Die Tatsache, daß alkoholische Extrakte sehr verschiedener nichtluetischer

Organe aller Tierarten, ja auch reine Lipide (Lecithin) mit Luesseren Komplementbindung und Flockung geben (Porges 1907), beweist, daß Lipide oder Zerfallsprodukte von Lipiden eine ausschlaggebende Rolle bei der Wassermannreaktion spielen (v. Wassermann); aber dem Tierkörper einverleibt wirken diese in vitro gut wirksamen Lipide gar nicht oder nur ganz unsicher antigen. Grundlegend ist ferner die von Citron und Munk (1910) gefundene, von Heilmann (1926) bestätigte Tatsache, daß man bei Kaninchen mit dem wässrigen Extrakt einerluetischen Fetusleber Antikörper, welche die Wassermannreaktion geben, erzeugen kann, nicht aber mit alkoholischen Extrakten aus solchen Lueslebern. Also nur die Stoffe, welche aus solchenluetischen Lebern in Wasser löslich sind, sind im Sinne der Komplementbindung wie im Sinne der Antikörperbildung Antigene. Die alkohollöslichen Lipide können jedoch zur Wirksamkeit auch im Tierkörper ergänzt werden, wenn ihnen bestimmte Eiweißkörper beigegeben werden, wie sie z. B. im Schweineserum, nicht aber im Pferde- oder anderem Serum enthalten sind (Landsteiner und Mitarbeiter 1925). Das alkohollösliche Lipid („Hapten“) wirkt für sich allein nur in vitro als Antigen; immunisatorisch wird es erst wirksam, wenn es mit einer dazu passenden Eiweißkomponente zum Vollantigen aufgefüllt ist. Citron, Sachs und Mitarbeiter nehmen nun an, daß sich im Körper des Luetikers körpereigene Lipide mit Eiweißbestandteilen der Spirochäten zum Antigen verbinden. Sie konnten z. B. mit einem alkoholischen Auszug aus Kaninchenorganen und Schweineserum — also ohne jede Beteiligung der Syphilisspirochäte — bei Kaninchen durch intravenöse, zum Teil tägliche Injektionen das Serum positiv gegenüber einem alkoholischen Rinderherzextrakt machen; die beiden Komponenten, einzeln Kaninchen eingespritzt, geben nur geringgradige positive Resultate. Mit diesen Versuchen erscheint erwiesen zu sein, daß es auf diesem Wege gelingt, Kaninchen (deren Serum an sich sehr labil ist!) so vorzubehandeln, daß ihr Serum mit Lipidextrakten positiv reagiert. In welcher Weise die Syphilisspirochäte bzw. das syphilitische Gewebe eine analoge Veränderung beim Menschen erzeugt, darauf werfen derartige Versuche nur ein Seitenlicht.

Durch die Züchtung von Spirochäten, also beliebiger Mengen der Erreger in Reinkulturen, rückte die Möglichkeit, die tatsächlichen Verhältnisse, wie sie bei der menschlichen Syphilis vorliegen, im Tierversuche nachzuahmen, in Reichweite. Leider sind diese Versuche vorläufig meist immer noch an den unzuverlässigen Kaninchen angestellt.

F. Klopstock (1927) hatte solche Reinkulturen (Ficker) von *Treponema pallidum* zur Verfügung und hat mit abgetöteten Spirochäten Kaninchen vorbehandelt; ihr Serum gab bis zu Verdünnungen 1 : 100 positive Komplementbindung mit alkoholischem Spirochäten- und auch mitluetischem Leber- und cholesteriniertem Rinderherzextrakt. Ferner gewann er aus Spirochätenreinkultur eine alkohollösliche Substanz (Lipoid), die mit Syphilisseren positiv reagierte. Unter Berücksichtigung des Einwands, daß Kaninchen für solche Versuche wenig geeignet sind, wird man doch annehmen dürfen, daß es der Eiweiß-Lipoid-Komplex in der Spirochäte sei, der die Bildung der bei der Wassermannreaktion wirksamen Antikörper auslöst. Bergel hat 1912 die Ansicht ausgesprochen, daß das Wesen der Wassermannreaktion in einer Lipolyse des fetthaltigen Antigens bestehe, nahm aber außerdem an, daß dazu Fermente, die von den Lymphocyten herkommen, notwendig seien.

Landsteiner und v. d. Scheer (1926/27) neigen ebenfalls jener Auffassung zu, machen aber auf einige schwer erklärbare Punkte aufmerksam; so z. B. ist die Komplexbindung von Seris von Kaninchen, die mit abgetöteten Trypanosomen vorbehandelt waren, stärker mit Extrakten aus diesen Trypanosomen als mit den Lipoiden aus Rinderherzen; umgekehrt fällt die Komplexbindung mit Seris von dourine-infizierten, also kranken Kaninchen mit diesen stärker aus als mit jenen. Daraus schließt Referent, daß die Bildung der Antikörper bei beiden Methoden verschieden abläuft, daß es einen Unterschied macht, ob ein normaler oder ein „kranker“ Organismus reagiert.

Neuerdings haben Kroó und Schulze (1928) Versuche mit Reinkulturen von *Treponema pallidum* am Menschen angestellt, die geeignet erscheinen, neue Gesichtspunkte in diese Kontroverse zu bringen. Sie haben 39 Menschen mit abgetöteten *Treponemen*-Reinkulturen, die vorher von Nährboden befreit worden waren, geimpft, zum Teil täglich, so daß manche Patienten bis zu 240 ccm der Spirochätenaufschwemmung erhielten. In allen Fällen konnten komplexbindende Antikörper im Serum nachgewiesen werden, die Bindung erfolgte aber nur mit dem aus den *Treponemen* hergestellten Antigen, nicht mit dem Wassermann-Antigen (alkoholischen Auszügen aus normalen Tierorganen). Auch ein kombiniertes Antigen aus Spirochäten plus körpereigenem Lipoid gab keine Komplexbindung mit dem Wassermann-Antigen. Die Autoren schließen daraus, daß das Antigen, welches die Bordet-Wassermann-Reaktion erzeugt, von dem *Treponema*-Antigen verschieden sei.

Ferner haben Kroó und Schulze mit ihrem Antigen Cutireaktionen an den behandelten Menschen ausgeführt. Es zeigte sich dabei regelmäßig eine eigentümliche Periodizität der Reaktionsfähigkeit der Haut, nicht unähnlich derjenigen, die Referent zusammen mit Hackenthal bei Tuberkulose nachgewiesen hat. Die Cutireaktion steht zu einem spezifischen Immunisierungsvorgang in Beziehung und verläuft periodisch.

Daß die Euglobulinfraktion des Luetikerserums beim Zustandekommen der Komplexbindung eine wichtige Rolle spiele, ist wohl als gesichert anzusehen; daß aber die Reagine der Bordet-Wassermann-Reaktion nicht Euglobuline sind, geht daraus hervor, daß die Cerebrospinalflüssigkeit eines Syphilitikers eine stark positive Reaktion ergeben kann, aber keine Globuline enthält (Forssmann 1926).

Immunsera von Kaninchen, mit *Spirochaeta icterogenes* und pseudo-icterogenes (Wasserspirochäten) vorbehandelt, haben im Komplexbindungsversuch nur unsichere Resultate ergeben (A. Shiga 1924).

Bei Frambösie ist die Bordet-Wassermann-Reaktion in 78–100% der Fälle positiv gefunden worden. Die Globuline im Serum sind beträchtlich vermehrt: es genügt manchmal schon eine Verdünnung mit Aq. dest. 1 : 1, um die Globuline auszufällen. Diese Reaktion setzt schon bald nach der Infektion ein, lange bevor die Wassermannreaktion positiv wird, was etwa in der 8. Woche p. inf. der Fall ist (Sellards, Lazy und Schöbl 1926); sie hält auch nach spezifischer Behandlung und Negativwerden der Wassermannreaktion noch längere Zeit an (Schöbl und Ramirez 1926).

Bei der Frambösie ist die Bordet-Wassermannsche Reaktion mit alkoholischem Luesleberextrakt in der Regel positiv; Schüffner hatte bei frischen Fällen 100%, bei chronischen 85% und bei latenten oder geheilten nur 58%

positive Ausschläge. Darnach scheint es, als ob die unter dem Einflusse der Infektion gebildeten Antikörper relativ rasch — im Vergleich zur Syphilis — wieder aus dem Körper verschwinden.

Bei der Gelbfieberspirochäte ist die Komplementbindungsmethode nur unsicher spezifisch (Noguchi).

Hindle und Mitarbeiter (1926) haben aus Kulturen von *Leishmania Donovanii* ein Antigen hergestellt, mit welchem sie in 19 von 24 Fällen mit dem Serum Kala-Azarkranker Komplementbindung erzielten. Jessner (1925) hat aus *Leishmania-tropica*-Kulturen eine Vaccine hergestellt, die bei einem Patienten, bei dem eine Orient-(Aleppo-)beule ausgeheilt war, sowie bei 3 Hunden, auf die die Beule übertragen worden war, charakteristische Hautreaktionen hervorrief. Wagener und Koch (1926) haben ähnliche Versuche bei Kaninchen angestellt.

Ob die Veränderungen der Blutfermente, welche Querqué (1925) bei Rückfallfieber festgestellt hat (Abnahme der Protease während der Fieberperiode, Ansteigen der Katalase nach der Krisis), mit einer Antikörperbildung im Zusammenhange stehen, muß noch weiter untersucht werden.

## 10. Reaktionen der Parasiten.

Wenn parasiticide Antikörper auf bewegliche Protozoen oder Spirochäten einwirken, so ist diese Einwirkung keine gleichmäßige — man kann das im mikroskopischen Präparat gut beobachten — sondern einige Parasiten erliegen der Einwirkung rasch, andere bleiben viel länger am Leben. Sehr wahrscheinlich ist das gleiche auch im Tierkörper der Fall; hier spielt bei der Abtötung der Zellreichtum eines Organs und die Blutverteilung wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Auch an die eigenartigen Verhältnisse im Gehirn (s. S. 146) sei erinnert. Tatsache ist, daß nach der Krisis z. B. der Naganainfektion bei Meerschweinchen alle Trypanosomen aus dem Blute verschwunden scheinen, so daß sie durch das Mikroskop, ja selbst durch Überimpfung von Blut nicht mehr nachgewiesen werden können, daß aber trotzdem nach einiger Zeit ein Rückfall auftritt. Prüft man im ersten Rückfall die parasitociden und antiinfektiösen Eigenschaften des Blutes gegenüber dem Ausgangsstamm, so sind diese in voller Höhe erhalten; nimmt man aber statt des Ausgangsstammes diejenigen Trypanosomen, welche beim Rückfall auftraten und spritzt sie mit dem antikörperhaltigen Serum zusammen empfindlichen Tieren ein, so geht die Infektion genau wie bei den Kontrollen an. Die Erreger sind gegen die Schutzstoffe fest geworden.

Diese Tatsache, von Franke (1905) und Ehrlich (1908) zuerst festgestellt, hat sich als höchst bedeutsam, sowohl in theoretischer — es sei nur auf die Frage der Vererbung erworbener Eigenschaften hingewiesen! — wie auch in praktischer Hinsicht herausgestellt. Ehrlich hat dadurch zum ersten Male in scharf präzisierter Weise gezeigt, daß nicht allein der Wirtsorganismus auf die Lebensäußerungen des Parasiten reagiert, sondern daß diese Reaktion rückwirkend auch den Parasiten in seinen Lebensäußerungen tiefgreifend beeinflusst. Er erklärte diese Erscheinung als „Schwund von Nutriceptoren I. Ordnung“ und „Neuaufreten solcher II. Ordnung“; die Antikörper nannte er „Atrepsine“, da sie „antinutritiv“ wirken.



Es ist sehr wahrscheinlich, wenn auch streng genommen noch nicht bewiesen, daß durch die sich bildenden Antikörper eine Auswahl unter den Trypanosomen geschaffen wird, indem die überwiegende Mehrzahl, welche voll empfindlich ist, abgetötet wird; aber eine wenn auch kleine Zahl der Parasiten ist nicht voll empfindlich für die Antikörperwirkung. L. Taliaferro (1926) hat durch genaue Verfolgung und Zählung einer Infektion von Kanarienvögeln mit *Plasmodium praecox* (Proteosoma) festgestellt, daß die Teilungsrates dieser malaria-ähnlichen Parasiten sich während und nach der Krisis und im Rezidiv nicht ändert; also gehen nur immer die neugebildeten Merozoiten in größerer Zahl zugrunde, die Antikörper beeinflussen nicht die Teilungsfähigkeit und den Teilungsrhythmus der Parasiten, es tritt auch keine Verlängerung der Teilungsschritte ein. Ob diese Vorgänge auch bei den Trypanosomen usw. in gleicher Weise sich abspielen, ist noch nicht untersucht.

Diese Serumfestigung wird nun nicht nur im Tierkörper unter der allmählich sich steigernden Einwirkung der Antikörper gleichsam aufgebaut; sie kann auch *in vitro*, durch Kontakt zwischen Trypanosomen und Antiserum katastrophal entstehen; denn es ist nur ein Kontakt von wenigen Minuten nötig, um die Trypanosomen oder wahrscheinlich einzelne von ihnen, gegen die Antikörper fest zu machen — ein höchst eigenartiges, in seiner Bedeutung noch nicht genügend gewürdigtes Phänomen (Ehrlich 1909; nach 15 Minuten Kontakt bereits Festigung; Levaditi und Mutermilch 1909; Levaditi und MacIntosh 1910).

Bei Leptospiren aus Kulturen haben Schüffner und Mochtar (1927) ermittelt, daß diese Spirochäten durch Immunsera *in vitro* größtenteils abgetötet werden (Agglomeration und Lysis), daß aber stets einige Individuen der Wirkung des Serums entgehen und vollkommen beweglich bleiben. Überträgt man nun solche Leptospiren auf neue Nährböden und prüft man diese Subkulturen nochmals mit den gleichen Sera, so tritt die gleiche Erscheinung ein, indem die überwiegende Mehrzahl agglomeriert und aufgelöst wird und nur wenige Spirochäten voll beweglich und einzeln bleiben. In diesem Falle (Kulturspirochäten und Immunsera, mit solchen Kulturen hergestellt) findet *in vitro* keine Festigung der Leptospiren statt; es ist anzunehmen, daß auch der Organismus des Wirtes beim Auftreten serumfester Mutationen eine beträchtliche Rolle spielt.

Die Trypanosomen, welche der Lysis *in vitro* widerstehen, binden den Antikörper; abzentrifugiert und dann einem empfänglichen Tiere, also ohne Beigabe des Immunserrums, eingespritzt, bilden sie trotzdem einen serumresistenten Stamm.

Rezidive werden also (solange die Krankheiten unserer Gruppe nicht therapeutisch beeinflußt wurden) durch antikörperfeste Rezidiv-Parasiten erzeugt. Die neu erworbene Eigenschaft bleibt in den folgenden Passagen des Rezidivstammes sehr lange erhalten. Ehrlich hat einen solchen Stamm weit über 1 Jahr in über 200 Passagen fortgezüchtet, ohne daß sich die Serumfestigkeit merkbar verringerte.

Ob die Serumfestigkeit durch eine Passage durch den natürlichen Überträger wieder aufgehoben wird, ist experimentell noch nicht geprüft. Epidemiologische Überlegungen sprechen dafür, daß eine solche Aufhebung erfolgt: das Wild in den Steppen Äquatorialafrikas beherbergt in sehr vielen — vielleicht

leicht in allen — Fällen serumfeste Trypanosomen im Blute, die von einer kurz nach der Geburt erworbenen Naganainfektion nachgeblieben sind. Solche Tiere werden sicher sehr häufig superinfiziert; wären die dabei eingepfundenen Trypanosomen serumfeste Rezidivtrypanosomen, so müßte das Tier neuerdings erkranken. Aber die meisten Tiere (Antilopen, Zebras usw.) sind scheinbar völlig gesund; kranke Tiere fallen sehr schnell den Raubtieren zum Opfer. Daraus muß man schließen, daß Superinfektionen bei solchen Tieren nicht angehen, was nur möglich ist, wenn „genuine“, also serumempfindliche „Ausgangs“-Trypanosomen eingepfunden werden. Ähnliche Überlegungen dürften auch bei der Malaria Geltung haben; die Anophelen beziehen die Gameten, welche sich in ihnen weiter zu Sporozoiten entwickeln, nicht bloß von Ersterkrankten (d. i. Säuglingen), sondern auch von chronisch Infizierten, die Rezidivstämme beherbergen. Wären diese Gameten „Rezidivgameten“, oder ginge der Charakter des Rezidivstammes durch die Sporogenie bis zu den Sporozoiten durch, so müßten die Infektionen mit solchen Rezidivstämmen bei den chronischen Parasitenträgern von Erfolg sein; die Einwohner schwerer Malariagebiete kämen dann wohl nie aus dem Fieber heraus. — Das gleiche dürfte für die Tsetsekrankheit, die Schlafkrankheit, die Piroplasmosen usw. gelten.

In diesem Sinne dürften auch Versuche zu deuten sein, über die Nicole und Heel (1926) berichten: 2 Paralytiker, welche sich als gegen intravenöse Malariaimpfung, die ja so gut wie sicher immer mit Rezidivstämmen ausgeführt werden, refraktär erwiesen hatten, konnten ohne weiteres durch Stiche infizierter Anopheles infiziert werden.

Wichtig, aber zu wenig beachtet sind die alten Beobachtungen von Moore und Mitarb. (1908) und von Mesnil und Brimont (1909), daß die Serumfestigkeit der Trypanosomen nur dann erhalten bleibt, wenn der neugewonnene serumfeste Stamm in der gleichen Tierart weiter gehalten wird; wird er auf eine andere Tierart übertragen, so verliert er diese erworbene Eigenschaft schnell wieder.

Serumfestigkeit ist bisher bei einigen, nicht bei allen Trypanosomen und Spirochäten nachgewiesen. Ob bei anderen Protozoenerkrankungen (Malaria, Kal-Azar, Orientbeule, Piroplasmosen) gleichfalls Erscheinungen vorkommen, die unter diesen Begriff fallen, ist experimentell nicht festgestellt.

Bei Malaria kommt in bezug auf die Entstehung der Rezidive noch ein weiteres Moment in Betracht: nach Schaudinn sind die Ursache der Rezidive nicht Schizonten, die von dem ersten Anfall zurückgeblieben sind, sondern die Makrogameten (weiblichen Geschlechtsformen), die sich durch Parthenogenese in Schizonten zurückverwandeln sollen. Diese Theorie wird von vielen Forschern abgelehnt, und sie sei deshalb hier nur erwähnt, nicht diskutiert.

Einen Sonderfall stellt die experimentelle Recurrensinfektion der kleinen Nagetiere dar. Kroó (1926) hat noch 50 Tage nach der Krisis einen Rückfall beobachtet; impft man nach diesem bisher äußersten Termin die Gehirne solcher Immuntiere auf neue Mäuse, so kann man, je nach dem benutzten Stamm in wechselndem Prozentsatz, mit dem Gehirnbrei eine Infektion erzielen. Diese Spirochäten sind nicht serumfest (Steiner u. Mitarb.). Während also der ganze Körper steril und gegen Reinfektion durch die im Blute kreisenden Antikörper geschützt ist, sind im Gehirn noch Spirochäten enthalten (Buschke und Kroó 1922). Dies ist so zu deuten, daß die Spirochäten im Gehirn mit den Schutzstoffen des Blutes nicht in Berührung kamen, sondern vor diesen

geschützt, gleichsam abgekapselt, in einem Organ lebten, das selbst keine Schutzstoffe bildet (Steiner und Steinfeld, Steiner und Schauder 1925). Prigge (1926) bestreitet diese Befunde und nimmt eine sterilisierende Heilung an.

Die bisher geschilderten Beobachtungen würden nun diese Verhältnisse sehr befriedigend erklären, wenn sie auf alle Fälle anwendbar wären. Bei *Recurrens* der Maus und offenbar auch des Menschen treten nur wenige Rezidive auf, es ist einerseits die Fähigkeit der Parasiten, Rezidivstämme zu bilden, eine beschränkte, andererseits bildet der Organismus Antikörper, welche alle Parasiten abtöten, so daß die Infektion erlischt; bei *Recurrens* des Menschen sind bis zu 13 Rezidiven beobachtet worden; gewöhnlich aber hört die Erkrankung schon nach 1—2 Rückfällen auf.

Anders bei den Trypanosomenerkrankungen: hier hat Ritz 22 verschiedene Rezidivmodifikationen bei Mäusen aus einem Stamm herausgezüchtet. Beim Kaninchen verläuft die Infektion etwa folgendermaßen: Nach der Infektion mit einem „reinen“, aus einem einzelnen Trypanosoma gezüchteten Stamme vermehren sich die Parasiten innerhalb von 4 Tagen; die an jedem dieser 4 Tage herausgezüchteten Stämme I bis IV sind untereinander immunisatorisch gleich. Am 5. Tage sind Trypanosomen weder mikroskopisch noch durch Verimpfung von Blut auf eine Maus nachweisbar; es ist also eine tief einschneidende Krisis eingetreten. Aber schon am 6. Tag ist das Blut wieder infektiös und der daraus gezüchtete Stamm erweist sich als Rezidivstamm: er ist gegen die in der Krisis gebildeten Antikörper fest; eine Maus, mit diesem Stamm A infiziert und durch Neosalvarsan geheilt, kann mit dem Ausgangsstamm und allen später gewonnenen Rezidivstämmen reinfiziert werden, nicht aber mit demselben Stamme A. Dieser bleibt aber nicht dauernd, sondern verschwindet wieder (am 14. Tag). Am 7. Tage aber ist bereits ein neuer Stamm B neben A nachweisbar, am 8. Tage tritt Stamm C hinzu; Ritz führt ein Beispiel an, wo er bis zum 14. Tage post. inf. täglich einen neuen Stamm auffinden konnte. An einzelnen Tagen setzte sich der Trypanosomenbestand aus 5 verschiedenen Stämmen zusammen. Das Auftreten neuer Varianten erfolgt also in sehr kurzer Zeit und ihr Verschwinden ist scheinbar ein ebenso plötzliches; doch müssen hierbei auch die relativen Zahlenverhältnisse des einzelnen Trypanosomentypen-Querschnittes in dem Augenblick, wo das Medikament eingreift, berücksichtigt werden. Aus den sehr zahlreichen, oft vieldeutigen Versuchen seien nur folgende Beobachtungen hervorgehoben: Jeder an den einzelnen Tagen abgeimpfte Stamm immunisierte gegen den eigenen, gegen sich selbst. Von dem Ausgangsstamme unterscheiden sich alle Rezidivstämme scharf. Die Rezidivstämme rezidivieren ihrerseits wieder und jeder Rezidivstamm gibt Anlaß zur Bildung eines oder mehrerer Rezidivstämme II. Ordnung. Züchtung von Stämmen aus je einem Trypanosoma (Oehler) ergab, daß z. B. am 3. Tage des Rezidivs 2, am 12. Tage mindestens 7 verschiedene Typen im Blute vorhanden waren. Sehr eigenartig ist, daß unter den Rezidivstämmen auch gelegentlich ein solcher auftauchen kann, der völlig dem Ausgangsstamme gleicht, daß also antigene Eigenschaften, die bereits verloren gegangen waren, wieder neu gebildet werden können. — Während die einzelnen Typen sich in Passagen durch normale Mäuse außerordentlich lange unverändert halten (100 und mehr Passagen), treten in Mischungen dieser Typen einzelne besonders stark hervor und überwuchern die übrigen, und zwar sind es gerade diejenigen Rezidivtypen, welche die

Eigenschaften des Ausgangsstammes gezeigt hatten. Der Typus „Ausgangsstamm“ scheint eine Art Norm darzustellen, welche am besten an den Stoffwechsel des Wirtstieres angepaßt ist, in diesem am besten gedeiht. Schließlich scheint die Fähigkeit, Antikörper gegen diese große Zahl von Typen zu bilden, abzunehmen; die Parasiten vermehren sich hemmungslos, das Tier erliegt der Infektion.

Die Versuche von Ritz an Trypanosomen zeigen, daß nach Auftreten eines gegen den Ausgangsstamm gerichteten Antikörpers in rascher Folge Rezidivstämme mit immunisatorisch verschiedenen Eigenschaften entstehen; bei jeder Blutentnahme während des Rezidivs greift der Experimentator ein Gemisch von Individuen mit verschiedenen antigenen Eigenschaften heraus. Sie zeigen ferner, daß sowohl dem Wirtsorganismus wie auch dem Trypanosoma eine schier unbegrenzte Zahl von Möglichkeiten zu Gebote stehen, den Parasiten unschädlich zu machen bzw. sich den Einwirkungen der Abwehrmaßregeln des Wirtsorganismus zu entziehen. Weiter ist hier ein Beispiel aufgezeigt, wie schnell die Abwehrkräfte mobilisiert werden können und wie prompt die Anpassung der Parasiten erfolgt. Und endlich liegt hier ein besonders einleuchtendes Beispiel vor, wie weit die Spezifität in Abwehr und Angriff gehen kann.

Cunningham (1925) hat die Versuche von Ritz in bezug auf das indische Rückfallfieber bestätigt, jedoch nur die Rezidivstämme I und II geprüft. Brusin (1925) hat die Rieckenbergsche Technik (s. S. 140) bei afrikanischer Recurrens angewendet und auch hiermit den serologischen Unterschied zwischen Passage- und Rezidivstämmen I und II nachgewiesen. Die Ergebnisse von Kritschewski und Mitarbeiter (1927), welche die Möglichkeit einer Superinfektion mit dem gleichen Trypanosomenstamme zu beweisen scheinen, finden ihre Erklärung darin, daß die in unseren Laboratorien gebrauchten Stämme ein unkontrollierbares Gemisch von Rezidivstämmen darstellen.

Wie bei der Syphilis die Bildung von Rezidivstämmen verläuft, ist noch nicht untersucht; reine Rezidivstämme dürften nur selten zur Beobachtung kommen, da ja meist Behandlung erfolgt, und mangels geeigneter Versuchstiere (das Kaninchen ist nicht geeignet) auch nur sehr schwer experimentell zu bearbeiten sein.

Die hochgradig entwickelte Anpassungsfähigkeit unserer Parasitengruppe tritt nun nicht bloß unter natürlichen Verhältnissen, gegenüber den im lebenden Tierkörper entwickelten Serum-Antikörpern, in die Erscheinung, sondern auch gegenüber vielen auf chemischem Wege erzeugten, in ihrer Konstitution genau bekannten Substanzen, die in der Natur zum Teil gar nicht existieren, den Arzneimitteln. Viele Glieder dieser Gruppe können künstlich gegen Arzneimittel fest gemacht werden.

Auch hier hat Ehrlich mit seinen Schülern bahnbrechend gewirkt; die plastisch gedachten Bilder, die er zu Hilfe nahm, haben uns schnell und allseitig gefördert.

Bei allen gegen Protozoen oder Spirochäten wirksamen Arzneimitteln lassen sich Dosen finden, welche die Parasiten zum Verschwinden bringen, aber nur für einige Zeit. Es gibt Arzneimittel, nach deren Anwendung schon die Parasiten des ersten Rezidivs eine erhöhte Toleranz für das Mittel zeigen und mit denen es gelingt, schon durch wenige Wiederholungen der Einverleibung hochgradig „arzneifeste“ Stämme zu erzielen, z. B. bei einmaliger Behandlung mit einem Kondensationsprodukt aus p-Oxymetamidophenylarsenoxyd + Resorcyll-

aldehyd. Andererseits gelingt es mit arseniger Säure nur sehr schwer, einen Trypanosomenstamm ganz zu festigen.

Die Trypanosomen waren das klassische Versuchsmaterial, das Ehrlichs genialer Blick als das geeignetste für chemotherapeutische Studien herausfand; gerade die Entdeckung der Arzweifestigung der Trypanosomen gab ihm die Möglichkeit, seine geistvollen Vorstellungen über die allgemeinen Gesetze der Arzneiwirkung zu entwickeln. Die Zahl der seitdem erschienenen Arbeiten über dieses Gebiet ist ungeheuer groß, und es würde meines Erachtens den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wollte der Referent diesen Abschnitt ebenso ausführlich behandeln wie die übrigen. Hier kann wohl auf den demnächst erscheinenden Abschnitt von Schloßberger über Chemotherapie in der 3. Auflage des Handbuchs von Kolle-Kraus-Uhlenhuth hingewiesen werden.

Es genüge hier darauf hinzuweisen, daß in bezug auf die uns interessierende Krankheitsgruppe zwei Auffassungen der chemotherapeutischen Wirkung, einer indirekten, auf Anregung von Antikörperbildung zurückzuführenden, und einer direkten, unmittelbar gegen die Parasiten gerichteten, einander gegenüberstehen.

Daß die Bildung von Antikörpern, die sich bei Trypanosomeninfektionen entwickeln, durch die Behandlung mit „Bayer 205“ beträchtlich gesteigert werden kann, hat T. S. Kiang (1925) zeigen können.

Interessant und praktisch besonders wichtig sind die Beobachtungen von Kleine und Fischer (1923) bei spontan mit *Trypanosoma brucei* (Tsetsekrankheit) infizierten Rindern und deren Reaktion auf Bayer 205. Zuerst betonten diese Autoren, daß die Empfindlichkeit eines und desselben Trypanosomenstammes gegen Bayer 205 in erster Linie von der Tiergattung abhängig sei; in Rindern ist sie eine sehr geringe. Ferner konnte gezeigt werden, daß *Trypanosoma brucei* in Rindern leicht 205-fest wird. Endlich ergaben prophylaktische Versuche, daß die Rinder zwar Parasitenträger werden, daß sie aber trotzdem gut gedeihen können; auf medikamentösem Wege scheint hier der Zustand der labilen Infektion (? mit Immunität gegen Superinfektionen) erreichbar zu sein.

Bei der Malaria hat die Frage, ob die Parasiten im Körper des Menschen durch Chiningaben gegen dieses Spezificum resistenter oder ganz „fest“ werden können, eine ziemlich ausgedehnte Diskussion besonders während des Krieges hervorgerufen. Nach Ansicht des Referenten ist ein exakter Beweis im positiven Sinne bisher nicht erbracht worden; die bekannte Chininresistenz der Geschlechtsformen der Malaria einerseits, mangelhafte Resorption und gelegentlich auch absichtliche Schwindeleien der behandelten Kranken, die ein Rückfall ins sichere Lazarett zurückbrachte, andererseits genügen, um das häufige Versagen der Chininbehandlung, z. B. bei den Balkantruppen aller Kontingente zu erklären.

Dem Praktiker unerfreulich bekannt sind Fälle, wo die antiluetischen Mittel zu versagen scheinen. Hoffmann und Armuzzi (1927) impften Kaninchen mit solchem salvarsan- und Hg-resistenten Material und konnten zeigen, daß die Resistenz der Spirochäten im Kaninchen keineswegs eine ungewöhnlich hohe war. Die Autoren schließen daraus, daß die beim Menschen bestehende hochgradige Resistenz des *Treponema pallidum* im Tierkörper nicht erhalten

bleibt, und daß an der „Salvarsanresistenz“ nicht eine erhöhte Resistenz der Spirochäte, sondern ein „Versagen“ des kranken menschlichen Organismus schuld sei. Referent schließt daraus, daß die Verhältnisse beim Versuchstier, besonders beim Kaninchen, anders liegen und verlaufen als beim Menschen.

Kolmer (1924) hat bei Kaninchensyphilis durch stufenweise Salvarsanbehandlung eine gewisse Festigung erzielen können. Gonder (1912) hat Rekurrens- und Hühnerspirochäten gegen Salvarsan festigen können, aber nur mit großer Mühe; er betont die praktische Bedeutungslosigkeit dieser Tatsache. Weilsche Krankheit und Gelbfieber sind bisher chemotherapeutisch nicht beeinflussbar.

Eigenartig ist die Beobachtung, daß das Trypanblau die Piroplasmen der Rinder und Hunde (*Babesia bigemina* und *canis*) zwar an Zahl sehr stark zu reduzieren vermag, daß aber nach 5—12 Tagen die Parasiten in geringer Zahl wieder auftreten. — Ob die Bildung arzneifester Stämme von der Konzentration der Lösung bzw. Dispersität des zur Festigung verwendeten Chemikale ebenso abhängt, wie dies für die chemotherapeutische Wirkung Kroó und Mano (1927) nachwies, wird noch zu untersuchen sein.

Auch bei Kala-Azar sind Fälle von Resistenz gegen Arzneimittel bekannt geworden [Greig und Kundu (1925)].

Daß Arzneimittel nicht immer den ganzen Körper eines parasitischen Protozoon angreifen, sondern manchmal nur einzelne Teile, sog. Organelle, nach Ehrlichs plastischem Ausdruck „wie eine Beißzange“ fassen, hat Ehrlich und sein Mitarbeiter Werbitzky zeigen können. Diphenylmethanfarbstoffe (wie Pyronin) und Oxazine bringen, wenn sie nur einmal auf die Trypanosomen im Tierkörper einwirken, die Geißelwurzel, den sog. Blepharoplasten, der Trypanosomen zum Verschwinden. Ehrlich sah in dieser Tatsache eine wichtige, weil augenfällige Stütze für seine Lehre von den Chemoceptoren der Parasitenzelle. Leupold (1925) hat diese Anschauungen erweitert, indem sie nachwies, daß sowohl bei arsenfesten wie trypanblaufesten Stämmen die Zerstörung des Blepharoplasten nicht gelingt.

Nicht allein auf Antikörper und auf Medikamente, sondern auch auf andere Änderungen des Lebensraumes reagieren Parasiten unserer Gruppe.

Durch Tierpassagen ist die Virulenz der Trypanosomen deutlich zu beeinflussen (Koch, Martini, Thomson u. Robertson 1926); eine Beobachtung ist besonders einleuchtend: Bruce hat 1910 in Uganda ein Rindertrypanosoma beschrieben, das sich vom spontan erkrankten Rind nicht auf Meerschweinchen und Affen übertragen ließ; hauptsächlich aus diesem Grunde hat er es vom Nagana-Trypanosoma abgetrennt und als *Trypanosoma pecorum* bezeichnet. Das Trypanosoma wurde in Rattenpassagen nach Europa gebracht: Laveran konnte einige Monate später Meerschweinchen ohne Schwierigkeit mit dem Bruceschen Stamme impfen. Dies Beispiel möge genügen, um zu beweisen, wie revisionsbedürftig alle Versuche mit alten Laboratoriumstämmen sind. Sie beweisen ferner, daß während der Passagen durch eine bestimmte Tierart — meist sind es kleine Laboratoriumstiere gewesen, bei denen die betreffende Erkrankung spontan nicht vorkommt — eine Einwirkung des Wirtsorganismus auf den Parasiten, im vorliegenden Falle im Sinne einer Virulenzsteigerung, eintritt. Hierher gehören auch die Versuche Freis (1927), der mit einem alten Passagestamm von Syphilis durch Kaninchen

eine hochgradige, mit einem frisch beim Kaninchen angezüchteten Stamm (3. Passage) aber nur eine partielle Immunität gegen Zweitinfektion erzielen konnte. Daß die Virulenz von Spirochäten durch lange experimentelle Passagen nicht wesentlich beeinflußt wird, ist mehr zufällig bei Gelegenheit von Laboratoriumsinfektionen beobachtet worden (Carlisle 1906, Mantefel 1907).

Nicht allein in dem einen Wirt, der bei Protozoen mit Phasen-(Generations-)wechsel den ungeschlechtlichen Entwicklungszyklus beherbergt, sondern auch im anderen Wirt der Geschlechtsgeneration ist der Parasit Einwirkungen ausgesetzt, welche seine Eigenschaft, pathogen oder auch nur antigen zu wirken, stark beeinflussen können. Gonder (1912) wies nach, daß die künstlich erzielte Arsenfestigkeit eines Stammes von *Trypanosoma Lewisi* (*Rattentrypanosoma*) sich durch viele Passagen hindurch erhielt, daß sie aber verschwand, wenn er statt der rein mechanischen Übertragung eine solche durch den natürlichen Überträger, die Rattenlaus, *Haematopinus spinulosus* vornahm; dann verschwand die Arsenfestigkeit vom 12. Tage des Aufenthaltes in der Laus ab. Gonder bringt dies wohl mit Recht in Zusammenhang mit der in der Laus eintretenden Befruchtung und der Entwicklung einer daraus hervorgehenden (diploiden) Generation von Trypanosomen, die dadurch eine ihnen künstlich anezogene Eigenschaft verloren haben. Die Versuche bedürfen dringend einer Nachprüfung.

Für Spirochäten (Obermeieri, russischer Stamm) hat Kroó 1925 gezeigt, daß sie ihre immunbiologischen Eigenschaften ändern, wenn sie eine Zeitlang im natürlichen Überträger (der Zecke *Ornithodoros moubata*) geweilt haben; er konnte Mäuse, die gegen den russischen Ausgangsstamm immun waren, mit dem Zeckenstamme wieder infizieren.

Auch aus diesen Versuchen geht hervor, daß alle Vorstellungen über Immunität, Arten, Varietäten usw., welche wir uns auf Grund von Versuchen an sog. Laboratoriumsstämmen gebildet haben, einer genauen Revision bedürfen; diese Revision kann nur dadurch erzielt werden, daß die Versuche mit der natürlichen Übertragungsart, z. B. durch blutsaugende Insekten, nachgeprüft werden.

## 11. Verlauf und Ausgang der unbeeinflussten Infektion.

Im folgenden sollen eine Einteilung zugrunde gelegt werden, welche nicht bloß die Immunitätsverhältnisse, sondern auch den Verlauf und Ausgang der Infektionen berücksichtigt.

a) Eine besondere Gruppe bilden diejenigen Infektionen, welche meist im akuten Anfall tödlich enden.

b) Bei einer anderen Gruppe endet nur ein Teil der Fälle tödlich, häufig tritt eine Heilung ein, die Parasiten verschwinden völlig aus dem Körper; es folgt Immunität.

c) Die größte Gruppe bilden diejenigen Infektionen, bei denen sich an einen ersten Anfall keine sterilisierende Heilung anschließt und sich eine ausgeprägte Immunität gegen Superinfektionen entwickelt.

d) Die tropische Splenomegalie kann auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse in keine der genannten Gruppen eingereiht werden.

### a) Akuter Verlauf mit tödlichem Ausgange.

Erkrankungen, bei denen die akute Phase ohne eine darauf folgende Allergie, besonders ohne anschließende Immunität abheilt, wie etwa die Pneumonie oder die Gonorrhöe, sind in der Krankheitsgruppe, die wir hier besprechen, nicht vertreten.

Diejenigen Formen, bei denen nur ein akuter Anfall vorkommt, der entweder tödlich verläuft oder in klinische Heilung ausgeht, weisen als zweites Stadium das einer gutentwickelten Immunität auf.

Das Ostküstenfieber der Rinder, verursacht durch *Theileria kochi* (*parva*), endet in etwa 90 und mehr Prozent der Fälle schon in wenigen Tagen tödlich. Diese Krankheit nimmt in mehrfacher Beziehung eine Sonderstellung ein: die asexuelle Vermehrung der Erreger (Kochsche Kugeln) spielt sich ausschließlich in den inneren Organen, den Lymphdrüsen, der Milz, der Leber ab, die im Blute auftretenden kleinen endoglobulären Parasiten sind Geschlechtsformen, die zur Weiterentwicklung im Überträger, den Zecken der Gattung *Rhipicephalus* bestimmt sind. Diese Formen verschwinden nach einigen Tagen, und zwar anscheinend endgültig aus dem Blute, es tritt eine sterilisierende Heilung des Blutes (? ob auch der die Kochschen Kugeln enthaltenden Organe) ein. Wie lange die Immunität, welche sich nun anschließt, andauert, ist noch nicht genau erforscht; wahrscheinlich hält sie jahrelang an. Koch (1904) beschrieb eine langsame parasiten-auflösende Wirkung des Serums von gesalzenen Rindern, die mit großen Mengen parasitenhaltigen Blutes nachbehandelt worden waren; doch wurde dieser Beobachtung von Theiler widersprochen. Die Angaben von Bevan (1924), daß die gesalzenen Rinder rezidivieren können, daß also eine labile Immunität (s. u.) auch bei dieser Krankheit bestehe, sind bisher nicht bestätigt.

Die Spirochätose der Hühner und der Gänse verläuft in einem hohen Prozentsatz der Fälle tödlich. Übersteht das Tier aber die Krankheit, so ist es immun; wielange ist nicht festgestellt. Die meisten Forscher nehmen an, daß mit der Genesung eine sterile Heilung eingetreten sei; nur Schaudinn hat einmal bei einem geheilten Tiere noch nach längerer Zeit Spirochäten gefunden. Rezidive sind nicht beobachtet worden. Das Serum geheilter Hühner wirkt stark paracid, agglomerierend und infektionshindernd (Neufeld und v. Pro-wazek 1907).

Bei den Trypanosen sind spontane Heilungen einer leichten, experimentell erzeugten Infektion nur bei solchen Tierklassen beobachtet (Vögel mit *Trypanosoma brucei*), die niemals spontan daran erkranken.

### b) Einmaliger Anfall, sterilisierende Heilung; Immunität.

Bei der Weilschen Krankheit zirkuliert das Virus nur während der ersten 7 Krankheitstage im Blute (Uhlenhuth und Fromme 1916). Daß sich an das Überstehen der Erkrankung eine langdauernde Immunität anschließt, wird allgemein angenommen; bei der Seltenheit der Epidemien dürfte es wohl nicht leicht sein, einwandfreie Unterlagen für diese Annahme beizubringen.

Im Serum von Weil-Kranken tritt noch in den letzten Tagen der Erkrankung, stets aber in der Rekonvaleszenz ein Stoff auf, welcher, mit virulentem Materiale gemischt, selbst in kleinen Mengen (z. B. 0,01 ccm), Meerschweinchen vor der Erkrankung schützen kann. Die Heilwirkung der Serums ist selbst am 3. Tage



nach der Infektion deutlich ausgeprägt. — Es kommt bei künstlicher Infektion von Meerschweinchen manchmal, doch selten vor, daß die Tiere nicht merkbar erkranken; mit virulentem Material nachgespritzt, bleiben sie verschont, sie haben also offenbar eine sehr leichte Infektion überstanden, die aber trotzdem einen ausreichenden Schutz verleiht. —

Das Gelbfiebertvirus ist für die übertragende Stechmücke, *Stegomyia fasciata* (calopus), nur in den ersten 3 Tagen der Krankheit infektiös, wie dies die amerikanische Kommission 1900 in klassischen Versuchen nachwies. Die Übertragung auf Versuchstiere (Meerschweinchen) gelang Noguchi 1919 noch am 4. und 5. Tage. Später scheint das Virus aus dem Blute endgültig zu verschwinden; ob es in irgendeinem Organe länger erhalten bleibt, ist noch nicht ermittelt. — Die Immunität nach einem Gelbfieberanfall ist anscheinend eine sehr schwankende; Marchoux und Simond (1904) haben mehrere Fälle beobachtet, die als Neuinfektionen zu deuten waren. Sie betonen die Bedeutung der häufigen Superinfektionen für die Erhaltung der erworbenen Immunität. Daß auch Rezidive 6—10 Tage nach dem ersten Auftreten und einer scheinbaren Heilung vorkommen, ist erwiesen. Aber in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle folgt auf einen schweren Gelbfieberanfall eine dauernde Immunität.

Nachdem Noguchi 1919 bei anscheinend typischen Gelbfieberfällen eine Spirochäte (*Leptospira icteroides*) gefunden, auf Meerschweinchen übertragen und kultiviert hatte, konnte er sehr bald auch über Immunitätserscheinungen bei Rekonvaleszenten und bei dem einzig brauchbaren Versuchstier, dem Meerschweinchen, berichten. Rekonvaleszentensera ergaben eine positive Pfeiffersche Reaktion im Peritoneum des Meerschweinchens und schützten, in geeignetem Mengenverhältnis mit virulentem Organbrei oder Leptospirakultur angewendet, die Meerschweinchen. Eine leichte Erkrankung der Tiere, ja selbst eine scheinbar reaktionslose Einimpfung von Blut von Gelbfieberkranken oder Organen kranker Meerschweinchen, erwies sich als genügenden Schutz gegen eine nachträgliche vollvirulente Infektion. Daß einzelne Meerschweinchen sich völlig refraktär gegen Impfungen mit virulenten Kulturen von *Spirochaeta icteroides* erweisen, hebt Noguchi besonders hervor.

Bei Tierversuchen (Ratten) mit *Recurrentis*, bei denen sehr häufig nur eine Vermehrungsperiode der Erreger vorkommt, erlischt die Immunität nach Spontanheilung sehr ungleich schnell (4—8 und mehr Monate, Mantoufel 1907).

Daß bei Syphilis des Menschen eine Spontanheilung nach Ausbildung eines Primäraffektes vorkomme, ist nicht bekannt.

Bei der Impfsyphilis der Tiere (Kaninchen, Affen) heilen die Primäraffekte aus, aber der Körper der Tiere wird nicht steril (s. u.).

Bei der *Leishmaniosis* der Haut (Orient-, Aleppobeule) hinterbleibt nach dem Überstehen der Erkrankung eine anscheinend lang dauernde Immunität.

### c) Primärer Anfall, nicht sterilisierende Heilung; Immunität gegen Superinfektionen.

Bei den bisher besprochenen Infektionen ist der Körper imstande, die Parasiten, welche den ersten Anfall verursachten, in kurzer Zeit völlig zu vernichten, so daß ein Rezidiv ausgeschlossen ist. Die Immunität ist in diesen Fällen eine

Folge der ersten Parasiteninvasion; sie kommt in der gleichen Weise zustande und erhält sich ebenso auf ihrer Höhe, wie bei einigen bakteriellen Infektionen, z. B. bei der Cholera.

Weitaus die Mehrzahl der uns hier beschäftigenden Erkrankungen aber endet nur scheinbar mit dem ersten Anfall. Bei der experimentellen Hämoglobinurie der Hunde z. B. erholen sich die Tiere völlig, aber die Erreger bleiben, wenn auch in geringer Zahl, im Blute in voller Virulenz erhalten. Überimpft man Blut solcher Versuchstiere auf frische Hunde, so erkranken diese deutlich mit positivem Parasitenbefund.

Impft man die von einem Anfall genesenen Hunde mit virulentem Blut derselben Provenienz, so erkranken die Tiere entweder gar nicht mehr, oder es treten, ohne äußere Symptome und Fieber, spärliche Parasiten im Blute auf und verschwinden nach wenigen Tagen wieder. Entnimmt man ferner einem solchen geheilten Hunde Blut und mischt dessen Serum mit vollvirulentem Blute in geeignetem Verhältnis, z. B. 1,0 ccm Serum und 0,1 ccm virulentes Blut, und spritzt nun diese Mischung einem frischen Hunde ein, so erkrankt dieser nicht. Das Serum des Hundes enthält also antiinfektiöse Antikörper. Es ist also der eigentümliche Zustand eingetreten, daß die Hunde zwar die voll virulenten Parasiten im Blute beherbergen, daß die Blutflüssigkeit aber gleichzeitig kräftig wirksame Antikörper enthält und daß die Tiere gegen Superinfektionen immun sind (Noccard 1902).

Es wird von mehreren Autoren angenommen, daß während dieser Zeit die Erreger (Plasmodien, Trypanosomen, Spirochäten, Piroplasmen) in einer Entwicklungsphase im Körper vorhanden sind, in der sie unter die Grenze der Nachweisbarkeit mit unseren Mikroskopen herabsinken (Kraus, Dios und Oyarzabal 1921). Die Notwendigkeit einer solchen Annahme ist von Kleine (1921) widerlegt.

Ganz analoge Verhältnisse finden sich bei der Piroplasmose (Babesiose) der Rinder (Smith und Kilborne 1893), der Nachweis von antiinfektiösen Antikörpern im Serum gesalzener Tiere konnte aber bisher nicht erbracht werden; nur Rosenbusch und Gonzalez (1925) machen bezüglich der argentinischen „Tristeza“ Angaben über ein antiinfektiöses Serum.

Bei der Vogel malaria haben Kikuth und Tropp (1927) im Stadium der labilen Infektion Immunität gegen Superinfektion mit Plasmodium praecox festgestellt.

Die Immunität besteht bei diesen experimentellen Erkrankungen nur solange als Parasiten im Körper vorhanden sind. Schilling u. Friedrich (1912) konnten bei einem vor etwa 1 $\frac{1}{2}$  Jahren mit Piroplasmen infizierten Hunde zeigen, daß seine Immunität und gleichzeitig auch die Infektiosität seines Blutes erloschen war. Es scheint eine Eigentümlichkeit der spontanen, durch Zeckenbiß erzeugten Piroplasmose der Rinder in Argentinien zu sein, daß auch dort die Infektion relativ schnell (in einigen Monaten) ausheilt und daß damit auch die Immunität erlischt.

Sergent und Mitarb. geben in ihren Arbeiten über „Prémunitio“ an, daß dieser Zustand auch in eine echte (sterile?) Immunität, wie bei bakteriellen Infektionen, übergehen könne; sie beziehen sich dabei auf die Arbeiten von Laveran und Mesnil (1905 u. f.). Diese Versuche sind mit Trypanosomenstämmen angestellt, die lange Passagen durch kleine Laboratoriumstiere durchgemacht hatten; es wurden dazu Ziegen und Schafe benutzt, die eine besondere

Widerstandsfähigkeit gegen Trypanosomen haben. Selbst eine Übertragung von 30—50 ccm Blut auf ein empfindliches Tier (Hund) beweist nicht, daß der ganze Körper eines Tieres von Trypanosomen steril sei (Knochenmark, Drüsen, Gehirn!). Nach dem oben Gesagten müßte auch die Reinokulation eines vorher nur einmal infizierten Kontrolltieres gefordert werden. Erst wenn diese Proben negativ bzw. positiv ausgefallen, könnte eine sterilisierende Spontanheilung bei Trypanosen als sicher bewiesen angesehen werden; und erst dann könnte die Frage, ob auch bei völlig steriler Heilung eine Immunität die labile Infektion überdauert, entschieden werden. Vorläufig ist daran festzuhalten, daß bei Trypanosomen (und wahrscheinlich auch bei Spirochäten) die Immunität solange besteht, als Parasiten im Körper vorhanden sind.

Die obigen Ergebnisse sind bei experimentellen Arbeiten gewonnen. In der Natur verläuft die Infektion sicher nur in seltensten Ausnahmen so, daß nur eine Infektion erfolgt. Vielmehr bleiben Pferde, Rinder, Hunde, wildlebende Tiere aller Art so gut wie immer innerhalb des enzootischen Gebietes, in welchem sie ihre erste Infektion in frühester Jugend erwarben und sind dauernden Superinfektionen ausgesetzt. Diese Superinfektionen aber erhalten offenbar die Immunität durch dauernde Nachimpfungen mit kleinen Antigenmengen auf der Höhe; dem Referenten ist zwar eine exakte Beobachtung hierüber nicht bekannt, doch gibt die weiter unten zu erwähnende Spontanheilung der Malaria ein gutes Beispiel. Es darf als feststehend angenommen werden, daß zum mindesten bei den Piroplasmosen die bestehende Immunität gegen Reinfektion das Vorhandensein einer labilen Infektion beweist; daß eine gelungene Reinfektion mit dem homologen Parasitenstamm das Erlöschen der ersten Infektion anzeigt.

Auch bei Piroplasmose der Rinder (Texasfieber) kommt es vor, daß junge Kälber so schwach erkranken, daß ihre Durchseuchung nicht beobachtet wird, sie aber trotzdem eine labile Immunität erwerben; diesen Fall als eine eigene Form der Protozoen-Immunität zu bezeichnen, wie dies Sergent und Mitarb. wollen, halte ich nicht für richtig, da ja tatsächlich eine Vermehrung der Parasiten in den jungen Tieren erfolgte.

Die antigene Wirkung unserer Parasitengruppe und die Reaktion des Wirtes ist offenbar eine sehr energische. Es sind Fälle bekannt geworden, wo auf experimentelle Spirochäteninfektion keine wahrnehmbare Erkrankung folgte, wo auch die Blutuntersuchung keine Krankheitserreger festzustellen vermochte, wo aber durch nachträgliche massive Infektion eine vorhandene Immunität nachgewiesen wurde; dies hat u. a. Manteufel (1907) beobachtet, als er Ratten durch die Haut oder Augenbindehaut hindurch mit Recurrensspirochäten zu infizieren versuchte. Die Erklärung ist die, daß die erste experimentelle Infektion so schwach verlief, daß die mikroskopische Untersuchung keine Spirochäten entdecken konnte, daß aber diese sehr schwache Infektion doch genügte, um eine Immunität zu erzeugen, genügend stark, um die Vermehrung der Erreger bei der nachträglich erfolgten Reinfektion zu verhindern. Deshalb wird in neueren Untersuchungen (Kroó, Prigge, Schreuß u. Weisbecker) angenommen, daß eine Infektion auch dann gelungen sei, wenn zwar der Spirochätennachweis im peripheren Blute nicht erbracht werden konnte, wenn aber die zweite starke Infektion negativ verläuft. Reiter (1925) hat solche „stumme Infektionen“ durch Einspritzung kleiner Mengen von Kulturspirochäten erzielt.

Infektionen mit Protozoen oder Spirochäten, welche nach einem Anfall ausheilen und rezidivfrei bleiben, sind Ausnahmen; meistens tritt nach verschieden langer Zeit ein Rezidiv ein.

Wie wir uns das Zustandekommen eines typischen Rezidives vorzustellen haben, ist oben (S. 144) auseinandergesetzt worden. Das klassische Beispiel für eine rezidivierende Erkrankung mit kräftiger Antikörperbildung, Entwicklung von typischen Rezidivstämmen und allmählicher spontaner Ausheilung ist die *Recurrens*. Hier folgen die Rezidive einander in ziemlich kurzen Zwischenräumen, bedingt durch das Auftreten von Erregern, die gegen die im vorausgehenden Anfall gebildeten Antikörper fest geworden sind. Prinzipiell ebenso verlaufen die chronischen Trypanosomeninfektionen, doch liegen hier die Rückfälle oft sehr weit auseinander, z. B. bei der Schlafkrankheit. In den Perioden zwischen den Anfällen aber befindet sich der kranke Organismus in einem biologisch sehr eigenartigen Zustande.

Dieser Zustand, den Koller als „Infektionsimmunität“, Sergent als „*prémunition*“, Reiter als „stumme Infektion“ bezeichnen, ist keineswegs ein fixer, unabänderlicher. Es genügen kleine Schwankungen in dem Allgemeinzustand des Tieres oder Menschen, um jederzeit einen Rückfall der Krankheit zu erzeugen; bekannt ist das Beispiel der Impfungen mit Rinder Serum gegen Rinderpest unter den Viehbeständen in Indien: die Einspritzung arteiligen Serums genügte, um bei den anscheinend völlig gesunden Impftieren Rückfälle von Texasfieber, vielfach tödlich endend, zu erzeugen. Ich habe deshalb den Zustand als „labile Infektion“ bezeichnet. Er ist bei der chronischen Malaria die Regel: jeder Tropenarzt hat Malaria Rückfälle bei Eingeborenen, die gegen das Wechselfieber vollkommen gefeit schienen, beobachtet. Bei Piroplasmosen scheinen Rückfälle selten zu sein, wurden aber auch bei Rindern beobachtet (Rosenbusch und Gonzales 1925).

Es hat sich zwischen Parasit und Wirt ein Gleichgewichtszustand ausgebildet, der lebenslang ungestört erhalten bleiben kann (Rinderpiroplasmose), aber auch durch geringfügige Umstände (Erkältungen, Strapazen, Transporte) erschüttert werden kann, so daß die Parasiten sich vermehren und einen Rückfall verursachen können. Ob bei solchen Rezidiven eine Schwankung im Antikörpergehalt des Blutes eintritt, ist nicht geklärt. Daß ein Zustand der labilen Infektion ohne einen Krankheitsanfall, etwa durch Einverleibung abgeschwächter oder einer sehr kleinen Zahl von Parasiten erreicht werden könnte, glaubt Reiter (1925) gezeigt zu haben: er impfte Mäuse mit 0,1 ccm einer *Recurrens*-spirochäten-Kultur, fand danach keine Spirochäten im Blute und zeigte dann, daß diese Tiere gegen eine nachträgliche Infektion mit vollvirulentem Material unempfindlich waren; den Beweis aber, daß hier eine „stumme“ Infektion tatsächlich erzielt war und nicht etwa nur eine aktive Immunisierung mit abgeschwächten, vom Körper rasch abgetöteten Spirochäten, hat er nicht erbracht (s. hierzu auch S. 170).

Von großer Bedeutung für die Erhaltung der Immunität ist weiterhin die Frage, ob der labil infizierte Organismus häufigen Superinfektionen ausgesetzt ist oder nicht. Malaria infizierte Parasitenträger verlieren ihre Immunität (wahrscheinlich durch spontane sterile Ausheilung ihrer Infektion), wenn sie sich aus dem Malariagebiete in nicht endemisches Gebiet entfernen oder wenn die Immunisierung durch die kalte Jahreszeit unterbrochen wird; bekannt ist

ein Beispiel, bei welchem eine Negertruppe aus Westafrika etwa 1 Jahr lange Schaustellungen in Europa gab; als die Leute wieder in ihre Heimat zurückkehrten, erkrankten sie prompt an Malaria, als wären sie früher niemals dort gewesen.

Wenn man in den stärksten verseuchten Malariagebieten Afrikas wohlgenährte, höchst leistungsfähige Männer und Frauen findet, wenn man in der Wildnis das prachtvoll genährte Wild in Tsetsegebieten, die jedem aus tsetsefreiem Gebiete kommenden Reit- oder Zugtier sicheren Tod bringen, beobachtet, so muß man annehmen, daß das labile Gleichgewicht zwischen Parasit und Wirt sich unter günstigen Bedingungen genügend fixieren kann; eben die Superinfektionen dürften hierfür verantwortlich sein; trotzdem kann an seiner Labilität nicht gezweifelt werden.

Der bei weitem häufigste Ausgang ist also der in eine chronische, labile Infektion, welche sehr lange in einem Stadium verharren kann, das häufig scheinbarer Gesundheit gleicht, um dann aber in kachektische Zustände überzugehen und oft nach jahrelangem Siechtum tödlich zu enden. Der Grund hierfür dürfte in einem allmählichen Versagen der Antikörperbildung beruhen. Dies ist die Regel bei den Trypanosen, z. B. der Schlafkrankheit, bei unbehandelter Malaria, bei der Syphilis (über Kala-Azar s. S. 162).

Solange aber dieses Stadium der Latenz besteht, ist auch eine Immunität gegen Superinfektionen vorhanden. Dies muß schon aus epidemiologischen Tatsachen gefolgert werden: wie bereits erwähnt, leben und gedeihen Menschen in den schlimmsten Malariagebieten; wäre jede der häufigen Superinfektionen von einer Malariaerkrankung gefolgt, so käme kein Eingeborener aus dem Fieber jemals heraus. Das gleiche gilt von den weiten Steppen Afrikas, wo die Tsetsefliege lebt: auch dort könnte ein Nachwuchs von Wild nicht aufkommen, wenn nicht das einmalige Überstehen der ersten Erkrankung einen Schutz gegen neue Infektionen gewährte. Und ebenso könnten in dem viehreichen Texas keine Rinder gedeihen, wenn jeder Stich einer infizierten Zecke zu einer neuen Erkrankung an Piroplasmose führte.

Ein experimenteller Beweis für diese Immunität liegt allerdings nicht vor; Versuche wie die von Ziemann (1900) mit anscheinend malariaimmunen Negern sind nicht beweisend. Trotzdem dürfte an der Tatsache einer solchen Immunität kein Zweifel entstehen. Wenn bei manchen Paralytikern Malariaimpfungen nicht angehen (Kirschner 1924, Antic 1925) und wenn Paralytiker, bei denen die Impfmalaria einmal spontan ausgeheilt ist, schwer zu reinfizieren sind, wie dies von verschiedenen Autoren angegeben wird (Nicole u. Steel 1925, u. a.), so fehlt bisher der Nachweis, ob bei diesen Kranken die erste Malariainfektion bereits erloschen war, oder noch als labile Infektion fortbestand.

Ob bei chronisch mit Trypanosomen infizierten Menschen oder Tieren, unter Ausschaltung zufälliger Infektionen, Versuche mit Glossinen, die an eben demselben Menschen bzw. Tier gesogen hatten, zur Superinfektion mit dem eigenen Stamme jemals gemacht wurden, ist dem Referenten nicht bekannt.

Daß im Verlaufe der Syphilis der menschliche Organismus allergisch wird, geht schon daraus hervor, daß die sekundären Erscheinungen sich ganz wesentlich von den tertiären unterscheiden. Sicher ist ferner, daß im zweiten und dritten Stadium eine Immunität gegen Superinfektionen besteht (Neisser, Finger und Landsteiner). Sie bildet sich erst aus, wenn das Virus in die

Blutbahn eindringt, also generalisiert ist, was ja sehr schnell nach der Infektion eintreten kann (12—21 Tage). Obwohl der Körper also gegen von außen kommende Infektion immun ist (? lokale Immunität der Haut und der Schleimhäute), treten doch Rezidive und sog. tertiäre Erscheinungen auf; die Erklärung, daß diese Rezidive und Spätformen durch Treponemen, welche eine Festigung gegen die (hypothetischen) Antikörper erfahren haben (s. S. 146), ist zwar noch nicht experimentell bewiesen, aber doch die nächstliegende.

Während im Sekundärstadium der Lues eine Superinfektion zu den großen Seltenheiten gehört, wenn sie überhaupt vorkommt, — alle Versuche an behandelten Luetikern gehören nicht hierher — ist im Tertiärstadium eine Reinfektion zwar selten, aber doch häufiger als in der vorausgehenden Phase; ob dies mit einem Erlöschen der Immunität bei erhaltener labiler Infektion (abgekapselte Spirochätenherde?) oder mit spontaner steriler Ausheilung unter Fortdauer der metasymphilitischen Veränderungen zusammenhängt, ist noch nicht geklärt. Die Impfeffekte verlieren im Tertiärstadium ihren sekundären Charakter und gleichen den tertiären Erkrankungen; eine Erklärung für diese Änderung ist noch nicht gefunden. Desgleichen ist es noch ungeklärt, ob im Sekundärstadium nur eine „Schanker“-Immunität besteht, oder ob auch eine Vermehrung und Generalisierung des Virus ausbleibt.

Zum Studium der Immunität bei der Syphilis, die ja von besonderer Wichtigkeit ist, hat man neuerdings vielfach das Tierexperiment, besonders am Affen oder am Kaninchen herangezogen. Aber es muß doch nachdrücklich betont werden, daß die Impfung bei diesen Tieren meist mit beträchtlichen Mengen von Spirochäten vorgenommen wird und daß die experimentelle Affen- bzw. Kaninchensyphilis recht wesentlich verschieden von der menschlichen verläuft: der Primäraffekt, der durch cutane, subcutane, peritesticuläre oder intratesticuläre Impfung erzeugt wird, heilt fast ausnahmslos ab, ohne Spuren zu hinterlassen; sekundäre Erscheinungen bleiben meistens aus; die Immunität schützt den Menschen gegen jede Superinfektion, die des Kaninchens ist nur gegen den homologen Stamm, und auch dann nicht ausnahmslos wirksam. Auch bestehen in den Grundlagen der Forschung noch bedeutende Lücken: wie lange bleibt das Virus im Tierkörper erhalten? In welcher Form? Werden Antikörper gebildet? Sind die Ausgangsmaterialien, mit denen die Syphilis vom Menschen auf das Tier übertragen werden, biologisch durchaus gleich?

Wichtig ist ferner die Beurteilung dieser Fragen, daß es vorkommt, daß Kaninchen zwar keine äußeren Zeichen der Infektion (Induration, Schanker) zeigen (sog. „Nuller“), daß trotzdem aber die Erreger sich im Organismus angesiedelt und auch verbreitet haben und besonders in den Lymphdrüsen zurückgehalten werden (Brown und Pearce 1921). Nach Prigge und Rothermund (1927) sind solche Versager sogar in 10% der Viruspassagen vertreten. Solche symptomlose Infektion kann sehr häufig erst dadurch nachgewiesen werden, daß man entweder Organe, z. B. Lymphdrüsen in den Hoden oder unter die Scrotalhaut eines frischen Kaninchens bringt; dann entsteht fast regelmäßig ein Infiltrat mit Spirochäten an der Impfstelle. Oder man führt nach einigen Monaten (s. u.) eine zweite Infektion aus. Bleibt das Tier frei von äußeren Erscheinungen (Schanker), so ist es wahrscheinlich immun; wahrscheinlich deshalb, weil nicht alle *Treponema-pallidum*-stämme in 100% der Impfungen angehen (Frei 1927).

Auch die Menge des zur Impfung verwendeten Virus spielt eine bedeutende Rolle (Strempel und Armuzzi 1927).

Der Einwand, daß die sog. „spontane Kaninchensyphilis“ (Infektion mit *Spirochaeta cuniculi*) die Versuche stören könne, ist u. a. durch Worms (1926) entkräftet worden.

Die Immunität, welche bei Kaninchen auf eine syphilitische Infektion folgt, ist ferner nur gegenüber dem homologen Stamm, d. h. wenn zur 1. und 2. Impfung der gleiche Stamm verwendet wird, deutlich ausgesprochen (Brown u. Pearce, Mulzer u. Nothhaas 1926, Kolle 1926, Nothhaas 1927). Heterologe Stämme erzeugen bei Superinfektion nur in etwa 50% typische Schanker. Heterologe Stämme, besonders wenn sie schon lange in Kaninchenpassagen weitergezüchtet wurden, rufen bei Kaninchen, die mit einem frischen (3. Passage) Kaninchenstamm vorbehandelt waren und deren Schanker völlig abgeheilt war, typische Indurationen hervor. Die Immunität ist also eine schwache, vielleicht auch kürzer dauernde, wenn der zur ersten Impfung verwendete Stamm sich dem Kaninchenorganismus gerade eben angepaßt hatte; ist diese Anpassung eine hochgradige, so ist auch die dadurch erzeugte Immunität eine vollständige (Frei 1927, Strempel und Armuzzi 1927).

Alle diese Tatsachen sind bei Beurteilung des folgenden zu berücksichtigen.

Die Syphilis der Affen verläuft meist so, daß der Primäraffekt nach mehrtäglichem oder mehrmonatlichem Bestehen abheilt und die Tiere völlig geheilt scheinen (Metschnikoff und Roux 1903 u. v. a.). Sekundäre Erscheinungen treten bei Anthropoiden häufiger, bei niederen Affen seltener auf; daß aber das Virus sich nach Abheilen des Primäraffektes auch bei diesen im Körper verbreitet, ist mehrfach durch Weiterimpfung von Organen und Nachweis des *Treponema pallidum* bewiesen worden (Neisser u. a.). Rezidive treten nicht selten und mit Vorliebe an der primären Impfstelle auf. Die labile Infektion bedingt eine ausgeprägte Immunität gegen Superinfektionen. Über Reinokulation nach chemotherapeutischer Heilung der Infektion s. S. 163.

Beachtenswert sind die Beobachtungen von Finger und Landsteiner, daß, wenn die Superinfektion schon wenige Tage (9—14) nach der ersten Impfung erfolgt, die Entwicklung der Primäraffekte deutlich beschleunigt war; 12—19 Tage nach der ersten Impfung fielen 3 von 9 Superinfektionen bereits negativ aus, die Primäraffekte entwickelten sich schnell und heilten auch schnell ab. Diese Beschleunigung dürfte wohl als Zeichen einer bereits teilweise entwickelten erhöhten Allergie zu deuten sein.

Die experimentelle Syphilis des Kaninchens ist oft beschrieben: Schankerbildung mit starker Bindegewebsneubildung, besonders am Scrotum und Hoden; allmähliche Abheilung mit langem Verweilen der Spirochäten in dem scheinbar ad integrum geheilten Hoden (Ebersson 1921); Generalisierung des Virus mit Sekundärererscheinungen, z. B. der Haut und Schleimhäute in 4% der Tiere (Frei 1923), häufig nach monatelangem Bestehen spontan abheilend; Rezidivieren nach scheinbar restloser Abheilung der primären Erscheinungen.

Wird ein Stamm dauernd in Kaninchenpassagen fortgezüchtet, so nimmt er an Virulenz zu (Uhlenhuth und Mulzer u. v. a.). Ein gleichmäßiges Virus kann man erhalten, wenn man ein Kaninchen infiziert und ihm nach Bedarf Lymphdrüsen exstirpiert, diese zerreibt und den Saft weiter verimpft (Brown u. Pearce).

Impfung des Kaninchenauges mit Syphilis führt nach übereinstimmenden Beobachtungen (Uhlenhuth und Weidanz u. a.) überhaupt nicht zu einer Immunität des übrigen Körpers; vielleicht bleibt die Generalisierung in diesem Falle aus. Umgekehrt läßt sich bei subscrotaler und intratesticulärer ersten Impfung eine Immunität des Auges in der Mehrzahl der Fälle feststellen (Uhlenhuth u. Mulzer 1913, Frei 1923)

Nach Kolle sind syphilitische Kaninchen innerhalb der ersten 60 Tage nach der 1. Infektion in 50—60%, zwischen dem 60. und 90. Tage mit dem homologen Stamm nur noch ausnahmsweise und von da an überhaupt nicht mehr zu reinfizieren (Truffi-Virus, Impfung unter die Haut des Hodens). Tomaszewski hatte 1910 bereits ähnliche Beobachtungen gemacht. Reiter (1924) und Frei (1927) haben diese Befunde bestätigt, aber auch auf die Wichtigkeit der Verwendung streng homologer Stämme aufmerksam gemacht.

Daß auch hier die Immunität auf einer latenten, einer labilen Infektion beruhe (Neisser), haben Brown u. Pearce (1921) festgestellt: noch 25 Monate nach der Infektion beherbergen die Lymphdrüsen virulente Spirochäten; ob jemals eine völlige sterile Ausheilung der Syphilis bei diesen Tieren erfolgt, ist noch nicht ermittelt. Manteufel u. Worms (1927) aber schließen aus ihren Versuchen am Kaninchen, daß der „Neissersche Lehrsatz“ für die experimentelle Kaninchensyphilis zweifelhaft sei.

Nach Kolles Befunden setzt die Immunität relativ langsam ein; sie hat eine Inkubationszeit von mehreren Wochen. Wird im Frühstadium die Infektion medikamentös beeinflusst, so kann der Fall eintreten, daß die Infektion zwar ohne erkennbare Symptome, trotzdem aber im Tierkörper latent bleibt; aber sie genügt nicht, um eine Immunität zu erzeugen. Hierzu ist eine ungestörte, wochenlange Allgemeininfektion nötig (Frei 1927).

Eine Immunität („Schankerimmunität“ Kolles) bleibt aus, wenn Kaninchen infiziert wurden, aber keinen Schanker an der Impfstelle (Hoden) entwickelten; Nachimpfungen führen bei solchen Tieren vielfach, wenn auch nicht regelmäßig, zu typischen Primäraffekten, obwohl, wie durch Drüsenverimpfung nachgewiesen werden kann, eine Generalisierung des Virus primär erfolgt war. Levaditi u. Marie (1914) glaubten aus diesen Tatsachen schließen zu dürfen, daß es verschiedene Stämme von Kaninchensyphilis gebe, darunter auch „neurotrope“. Abgesehen von der Möglichkeit, daß diese Autoren mit spontaner Kaninchenspirochätose gearbeitet haben, werden diese Verschiedenheiten genügend erklärt durch die Tatsache, daß sich beim Kaninchen nur eine „Mono“-Immunität gegen den homologen, nicht aber eine „Panimmunität (wie beim Menschen) gegen verschiedene Stämme entwickle.

Wie bei der Frambösie die Immunitätsverhältnisse liegen, ob diese Krankheit spontan ausheilen kann, ist noch nicht geklärt. Schüffner (1907) und Baermann (1927) haben nur ganz vereinzelte Fälle von sicheren Reinfektionen beobachtet. Daß bei Frambösiekranken Autoinokulationen vorkommen, hat schon CharLouis (1881) behauptet; die Versuche von Sellards und Goodpasture (1923) sind nicht beweisend, weil nicht festgestellt wurde, ob eine labile Infektion noch bestand oder nicht; im Sekundärstadium gelang keine von drei (Super-) Infektionen, weitere Versuche gaben unklare Resultate. Ferner ist bei den Superinfektionsversuchen von Sellards, Lacy u. Schöbl (1926) nicht berücksichtigt, daß vielleicht schon allein die Hautverletzung



bei der Reinokulation zur Entwicklung einer Papel an der verletzten Stelle führen kann; Kontrollen fehlen.

Die Frage, ob Syphilis und Frambösie zwei streng getrennte Krankheiten sind, oder ob Frambösie eine unter tropischen Verhältnissen abgeänderte Syphilis ist, kann auch heute noch nicht als endgültig geklärt bezeichnet werden. Schon Charlois hat Patienten mit florider Frambösie (wie lange nach der Infektion? Wassermannreaktion?) mit Syphilis infizieren können. Neisser und Mitarbeiter konnten einen mit Lues infizierten Affen, 41 Tage nach der Impfung, nach Abheilung des Primäraffektes, mit Frambösie infizieren. Jahnel und Lange (1927) konnten nach anfänglichen Mißerfolgen mit alten Kaninchenstämmen von Frambösie einen Paralytiker mit einem frischen Stamm (!) infizieren. Noch weniger übersichtlich werden solche Versuche, wenn der Immunisierungsprozeß einer der beiden Krankheiten durch Therapeutica beeinflußt und die Zweitinfektion erst nach der eingetretenen (sterilisierenden?) Heilung vorgenommen wird. Zu einem „non liquet“ kommen auch Manteufel u. Herzberg (1927); sie halten es nicht für ausgeschlossen, daß angesichts der unstimmen Versuchsergebnisse, besonders der Immunitätsprüfung „über Kreuz“ an Kaninchen zwischen Syphilis und Frambösie nur graduelle Unterschiede der pathogenen und immunisierenden Vira bestehen.

Die spontane Spirochäten-(Leptospiren-) Infektion der grauen Ratte verläuft in der Weise, daß diese Parasiten in der Niere wahre Nester bilden, von denen aus sie dann mit dem Urin ausgeschieden werden; diese Infektion wird geradezu zu einer Organerkrankung (Schüffner 1925). Ob aber solche chronisch infizierten Tiere Rezidive aufweisen, ob sie immun gegen Neuinfektionen sind und ob ihre Infektion steril ausheilen kann, ist noch nicht untersucht.

Die labile Immunität bei chronischer Infektion scheint eine ziemlich exakt spezifische zu sein. Sonst wäre es z. B. nicht zu erklären, wie Kleine und Fischer in Uganda Rinder finden konnten, die chronisch mit 3 verschiedenen, aber außerordentlich nahe verwandten Trypanosomenarten spontan infiziert waren. Hätte die erste Infektion eine „Gruppen“-Immunität erzeugt, so hätte die zweite und dritte Infektion nicht angehen können. Malariakranke weisen nicht selten 2, ja 3 Typen der Parasiten im Blute auf; Paralytiker, welche mit Tertiana behandelt worden und spontan entfiebert waren, können mit Tropica neu infiziert werden, aber nicht mit Tertiana. Bei Ratten, welche Recurrens überstanden haben, ist durch Kreuz-Superinfektion eine Unterscheidung einzelner Varietäten möglich.

Noch wenig untersucht ist die Frage wie bei solchen Immunen die Superinfektion verläuft. Davidson (1925) gibt an, daß bei 2 Paralytikern, welche schon vor der Malariabehandlung spontane Malaria gehabt hatten, zwar im Anschluß an die therapeutische Infektion Parasiten im Blute auftraten, aber die Temperatur normal blieb.

#### **d) Chronische Infektion, Ausgang in sterilisierende Heilung.**

In der uns interessierenden Krankheitsgruppe sind nur ganz wenige Fälle, wo eine chronische Infektion spontan völlig steril ausgeheilt ist, hinreichend genau beobachtet worden. In dem von Schilling u. Friedrich beobachteten Falle (s. S. 154) war zwar das Blut des mit *Piroplasma canis* chronisch infizierten Tieres nach etwa 1½ Jahren nicht mehr infektiös; es könnte aber eingewendet werden, daß vielleicht das Knochenmark, die Milz, die Lymphdrüsen, das Gehirn noch Parasiten enthalten mögen. Über ähnliche

Beobachtungen bei *Babesia-bigemina*-Infektion der Rinder in Argentinien berichten Rosenbusch u. Gonzalez (1926).

Bei vielen Protozoen- und Spirochätenkrankheiten greift eine Behandlung in den natürlichen Ablauf des Geschehens ein. So bei den zahlreichen Fällen von Kriegsmalaria, die „an“-behandelt nach Deutschland zurückkehrten, dann aber später kein Chinin mehr nahmen; von einer Häufung von Rückfällen bei solchen Kriegsteilnehmern ist nach Kriegsende nichts bekannt geworden. 5 Jahre nach dem Waffenstillstand waren von 125 Rentenempfängern sicher geheilt  $96 = 76\%$  (Graf 1926).

Die Splenomegalie (Kala-Azar) endet, wenn nicht behandelt, fast immer tödlich; Pavone-Catania schätzt die Fälle, die spontan sich besserten — zu einer Zeit als die Therapie noch so gut wie machtlos war — auf etwa  $4\%$ . Knowles und Das Gupta (1924) berichten von 2 solchen Fällen. Über Immunität bei solchen und — wie hier gleich bemerkt sein mag — bei medikamentös geheilten Kranken ist nichts bekannt. — Bei der experimentellen Kala-Azar- (*Leishmania donovani*-) Infektion der Hunde tritt, wenn das Tier die Erkrankung übersteht, eine langdauernde Immunität ein (Nicolle u. Anderson 1925); ob aber dabei eine vollkommene Sterilisierung aller Organe erfolgt war, ist noch nicht exakt ermittelt. Das gleiche gilt von den Tierexperimenten von Knowles und Das Gupta (1924). Ob bei der unbehandelten Syphilis jemals eine Spontanheilung eintritt, ist nicht erwiesen.

Als Beweis für die endgültige sterile Heilung wird bisher die Immunität gegen Superinfektionen angesehen; daß dieser Beweis aber nicht in allen Fällen absolut stichhaltig sei, wird im folgenden Abschnitt ausgeführt.

Ferner werden Immunitätsreaktionen zum Nachweis der sterilen Heilung angegeben. So konnte Manteufel 1908 einen Recurrenskranken (Laboratoriumsinfektion mit Mäuse-Passagestamm!) nach dem 5. und letzten Fieberanfall längere Zeit beobachten: im 3. Monate der Rekonvaleszenz war sein Serum im Mäuse-Schutzversuch noch voll wirksam; im 4. Monat war dessen Wirksamkeit schon auf die Hälfte gesunken, nach  $4\frac{1}{2}$  Monaten war es unwirksam geworden.

Die Erklärung eines Aussterbens der Parasiten fußt auf der Annahme, daß bei den rezidivierenden Infektionen die Fähigkeit, neue Rezidivstämme zu bilden, schließlich erlischt (Ehrlich); daß bei den nichtrezidivierenden Erkrankungen ein natürliches Absterben eintritt.

## 12. Verlauf und Ausgang der chemotherapeutisch beeinflussten Infektionen.

Die Anschauungen über das Wesen der Chemotherapie, wie sie sich auf Grund hauptsächlich der Ehrlichschen Gedankengänge und Experimente aufgebaut haben, zu schildern, würde weit über den Plan dieses Berichtes hinausgehen. Es seien daher hier nur diejenigen Ideen kurz erwähnt, welche diejenigen Ehrlichs ergänzen oder über sie hinausgreifen.

Für einige Heilmittel ist es ohne weiteres begreiflich, daß sie die Parasiten im Organismus unmittelbar angreifen; es sind solche Präparate, die auch *in vitro* die Erreger rasch abtöten, z. B. der Brechweinstein. Die so abgetöteten Erreger können auch als Antigene wirken.

Andere Präparate, z. B. das Atoxyl, sind *in vitro* so gut wie unwirksam, wirken aber im Organismus stark parasitocid. Ehrlich führt dies auf eine chemische Umwandlung, z. B. des dreiwertigen in das fünfwertige Arsen zurück. Levaditi nahm die Bildung eines neuen, toxisch wirkenden Körpers an.

Eine dritte Auffassung ist die, daß die chemischen Mittel im Körper eine Reaktion auslösen, in deren Folge erst die Schädigung der Krankheitserreger eintritt.

Malaria parasiten werden in Chininlösung 1 : 500 selbst nach 3 Stunden nicht abgetötet (Epstein und Rubinstein 1925, in eigenem Versuch des Ref. bestätigt). Da solche Konzentrationen (auch wenn man annimmt, daß nicht das Chinin selbst, sondern erst ein im Körper daraus entstandenes Spaltungsprodukt wirksam ist) sich im Blute niemals anhäufen, so muß an eine indirekte Wirkung gedacht werden; etwa derart, daß parasitocide Stoffe im Körper des Malarikers schon vorhanden sind und durch das Chinin aktiviert werden. W. Yorke und Macfie (1924) führen darauf die Heilung der Malaria zurück; Giemsa (1927) weist ihnen nur eine sekundäre, dem Chinin aber eine direkt antiparasitäre Rolle zu.

Gelingt es eine Infektion unserer Gruppe steril zu heilen, so bleibt bei denjenigen Krankheiten, die bisher daraufhin untersucht werden konnten, eine Immunität zurück, die einige, individuell sehr verschieden lange Zeit anhält, dann aber wieder verschwindet. Ehrlich und Shiga haben diese Tatsache zuerst bei den Trypanosen festgestellt; Referent u. v. a. haben sie immer wieder bestätigt. Kritschewsky u. Friede (1925) haben verschiedene Versuchstiere mit afrikanischer *Recurrans* und *Trypanosoma equiperdum* infiziert und mit Stovarsolan (Arsenpräparat) geheilt: eine Reinfektion solcher Tiere ist ihnen nach längeren Zeiträumen stets gelungen.

Wie bei den Spirochätosen die Wirkung des Arsens, des Antimons oder Quecksilbers zustande kommt, darüber ist heute weniger denn je eine Einigkeit vorhanden. — Die Wirkung eines Chemotherapeuticums ist immer eine komplexe, von mehreren Faktoren abhängige. In erster Linie ist die Dosis des Therapeuticums wichtig. Schreus u. Weisbecker (1926) haben Mäuse mit *Recurrans* infiziert und durch absteigende Mengen von Silbersalvarsan die Spirochäten des peripheren Blutes abgetötet; wenn sie dann aber die Organe dieser Tiere verimpften, konnten sie wieder Spirochäteninfektion erzielen, in vielen Fällen allerdings nur so schwache Infektionen, daß die Blutinfektion ausblieb und die stattgehabte Infektion erst durch die — negativ verlaufende — Reinfektion erkennbar wurde. Auch hier erwies sich das Gehirn als das am schwersten zu sterilisierende Organ; nur die höchsten Dosen (0,004 g Silbersalvarsan pro 20 g Maus) brachten seine völlige Sterilisierung zustande. Wichtig ist nun, daß diejenigen Kontrollmäuse, welche Dosen unter 4 mg erhalten hatten, also nicht vollkommen sterilisiert waren, sich bei der später vorgenommenen Reinfektion als immun erwiesen, da sie ja noch latent infiziert waren. Dagegen gelang die Reinfektion bei den mit 4 mg sicher und vollständig sterilisierten Tieren; diese Sterilisierung hatte also eine Immunisierung verhindert. In diesem Falle ist demnach eine Immunität nur dann zu erzielen, wenn Spirochäten im Körper zurückbleiben.

Johannessohn (1926) hat in ähnlich angelegten Versuchen an *Recurrans*-mäusen zeigen können, daß die im Gehirn zurückbleibenden Spirochäten nicht

salvarsan-, „fest“ sind; sie sind wahrscheinlich mit dem Salvarsan gar nicht in Berührung gekommen. Dies wird dadurch noch wahrscheinlicher gemacht, daß Arsenikalien von der Gehirns substanz nur sehr wenig gebunden werden (Schilling u. Naumann 1912).

Die intensive Behandlung der Syphilitiker, wie sie seit der Entdeckung des Salvarsans üblich geworden ist, scheint die Zahl der Reinfektionen zu erhöhen (Buschke und Langer 1927).

Das Tierexperiment mit Syphilis (Kaninchen) hat bisher noch keine eindeutigen Resultate gezeitigt. Vor allem gilt es hierbei die Frage zu entscheiden: Welche Methoden beweisen, daß ein Tier steril geheilt ist? Kolle und seine Schule nimmt an, daß dieser Beweis erbracht werden könne durch die gelungene Reinokulation mit dem homologen Stamm. Einen sehr beachtenswerten Einwand gegen dieses Verfahren bedeutet die von Kolle (1925) und Worms (1926) ermittelte Tatsache, daß es unter den Kaninchen sog. „Nuller“ gibt, bei denen die Impfung von pallidahaltigem Material in den Hoden keinen Primäraffekt ergibt, daß aber die Verimpfung der Drüsen solcher Nuller auf eine zweite Reihe von Kaninchen spirochätenhaltige Primäraffekte erzeugen kann. Es wird also künftig notwendig sein, Kaninchen, welche sich scheinbar als immun erwiesen, durch eine Drüsenverimpfung auf eine Anzahl von frischen Tieren darauf zu prüfen, ob sie Nuller sind oder nicht. Mantoufel und Worms (1927) halten eine solche zweimal wiederholte Prüfung für genügend beweisend.

Die zweite Methode ist die Verimpfung von Drüsen (Brown u. Pearce 1921). Sie wäre, wenn man die Versuche von Kolle und Worms („Nuller“) in Rechnung setzt, eine in hohem Prozentsatze zuverlässige Methode.

Frei (1927) hat seine Tiere in der Frühperiode mit Hg-Präparaten behandelt. Bei den Tieren, deren Poplitealdrüsen sich als nicht infektiös (2 Überimpfungen) erwiesen, gelang die Reinfektion immer; bei denjenigen, bei welchen die Sterilisation nicht geücker war, blieb auch die Reinfektion erfolglos.

Nun konnte aber Prigge (1927) zeigen, daß z. B. bei einem Kaninchen, dessen rechte Inguinaldrüse, 2 Monate nach der Behandlung auf ein frisches Tier verimpft, keinen Schanker erzeugte, die linke Inguinaldrüse, 6—10 Monate später verimpft, einen Schanker hervorrief. Damit ist bewiesen, daß auch die Verimpfung einer Drüse noch nichts über das Vorhandensein von Spirochäten in anderen Lymphdrüsen oder Organen aussagt. — Ferner gibt Prigge an, daß bei etwa 20—25% der sog. „Nuller“-Kaninchen nach Monaten noch nachträglich Schanker, Gummata und Keratitis parenchymatosa auftreten könne.

Durch diese Beobachtungen aus Kolles Institut wird die Beweiskraft der Versuche, auf denen Kolle seine Anschauungen über die symptomlose Syphilisinfektion, Super- und Reinfektion aufbaut, stark erschüttert. Referent möchte aus allen diesen so oft einander widersprechenden Experimenten verschiedener Forscher schließen, daß das Kaninchen nicht das geeignete Versuchstier sei, an dem diese komplizierten Fragen entschieden werden können.

Wie lange hält nun die durch die Syphilisinfektion erzeugte Immunität an, wenn ihre Quelle, die labile Allgemeininfektion, durch eine sterile Heilung verstopft wird? Auch hier liegen bisher nur Versuche an Kaninchen vor. Mantoufel u. Worms (1927) haben Kaninchen infiziert, mit hohen Dosen Neosalvarsan 164—370 Tage post. inf. geheilt (Drüsenverimpfung negativ) und dann nach

21—25 Tagen bereits reinfiziert. Nur bei einem von 10 Tieren verlief diese Reinfektion positiv. Die Autoren schließen daraus, daß die Immunität auch dann erhalten bleibt, wenn ihre Ursache — die labile Infektion — beseitigt ist. Referent möchte daraus schließen, daß die bestehende Immunität durch das Salvarsan nicht zerstört wurde und daß sie den relativ kurzen Zeitraum von 21—25 Tagen noch überdauerte; leider sind Versuche, ob später etwa doch eine Reinfektion gelungen wäre (was nicht überraschen würde), nicht angestellt worden. Auch Chesney und Kemp (1925) kommen zu der Auffassung, daß die von einem Kaninchen erworbene Immunität noch über die Heilung hinaus bestehen könne, daß also eine negative Reinfektion nicht immer das Vorhandensein einer labilen Infektion beweise. Die Analogie mit den Trypanosomeninfektionen ist deutlich. Zieht man noch die von Ebersson (1921) im Syphilitikerserum nachgewiesenen spirochätociden Stoffe mit heran, so erscheint die Möglichkeit eines Stadiums von Immunität nach Erlöschen der primären Infektion nicht mehr so unwahrscheinlich. Auch Frei (1923) neigt dieser Auffassung zu.

Demgegenüber führte Kollé (1922) folgende Versuche aus: Er behandelte Kaninchen am 3.—45., am 60.—90. und nach dem 90. Tage mit je 3 sehr großen Neosalvarsandosens und reinfizierte sie später (nach 100—408 Tagen). In der ersten Gruppe konnte er 75% der Tiere reinfizieren, in der zweiten nur 8%, in der dritten keines; er schließt daraus, daß keines der Tiere, die nach dem 90. Tag behandelt worden waren, trotz der hohen Dosen geheilt worden sei und daß es in der Zeit vom 45.—90. Tage post. inf. nur selten gelinge ein Tier zu heilen. Weiterhin stützt Kollé (1924) sich auf folgende Versuche: Er behandelte syphilitische Kaninchen vom 3. Monat post. inf. ab 7—8 Monate lang mit Neosalvarsan u. a. in starken Dosen und reinfizierte sie  $\frac{1}{2}$ —2 Monate später; keines der Tiere zeigte einen Primäraffekt. Uhlenhuth und Großmann (1927) haben aber Kaninchen 90 bis etwa 240 Tage nach der Infektion mit  $3 \times 0,1$  g Neosilbersalvarsan pro Kilogramm behandelt und durch Überimpfung von Leber-Milz-Knochenmarkbrei und der Poplitealdrüsen auf neue Kaninchen festgestellt, daß die behandelten Tiere tatsächlich spirochätenfrei, also steril geheilt waren; das Gehirn erwies sich gleichfalls als spirochätenfrei. (Diese Versuchsergebnisse ohne weiteres auf die Behandlung der menschlichen Syphilis zu übertragen, ist, wie die Autoren selbst betonen, nicht angängig, da die hier angewendete Dosis das 10fache der Heildosis betrug.) Kollé schließt aus seinen Versuchen, daß die intensive Behandlung die Infektion nicht restlos geheilt habe, daß eine labile Infektion zurückgeblieben sei, welche die Immunität bedingt habe. Der Vorstellung, daß die Tiere nach ausgeheilter Infektion doch noch immun gewesen seien, hält er tier-experimentell bewiesene Tatsachen und besonders allgemein anerkannte Erfahrungen der Syphilisinfektion des Menschen entgegen. Es stehen hier also Versuch gegen Versuch; doch ist sicher, daß eine sterile Heilung, allerdings mit gewaltigen Dosen, auch noch nach dem 90. Tage gelingen kann.

Wesentlich ist bei diesen Versuchen der Zeitpunkt, an dem die Behandlung erfolgt. Behandelt man innerhalb der ersten 45 Tage mit sehr hohen Dosen, so kann man die Tiere mit großer Wahrscheinlichkeit steril heilen (Kollé 1922).

Bei chemotherapeutisch behandelten Fällen von *Recurrentes* des Menschen scheinen Neuinfektionen nicht selten vorzukommen (Iversen u. a.). — Für die

experimentelle Recurrensinfektion der Maus haben Buschke und Kroó (1923) ein eigenartiges Verhalten nachgewiesen: Neosalvarsandosen, welche bei Kontrollen Rezidive verhinderten, sterilisierten zwar das Blut, aber nicht das Gehirn, und andere ebenso behandelte Mäuse erwiesen sich zu 90%, wenn auch mit Verzögerung als reinifizierbar. Hier kann also trotz einer latenten Infektion die Immunität durch Neosalvarsan stark beeinflußt werden; doch ist hierbei zu berücksichtigen, daß der latente Spirochätenherd im Gehirn sitzt, das bei den Spirochäten- und Trypanosomeninfektionen zweifellos eine Sonderstellung unter den Organen einnimmt. — Prigge konnte diese Resultate nur für einen afrikanischen Recurrensstamm, nicht aber für andere Stämme bestätigen und verneint die Möglichkeit einer Superinfektion einer nicht voll sterilisierten Recurrensmaus; hierzu Kritschewsky (1927) und Kolle (1927).

Bei der Frambösie ist die Frage, ob die sterilisierende Heilung durch Arsenikalien die Immunität zerstört oder nicht, noch nicht geklärt (Baermann 1927); nach Armstrong (1925) bleibt die Immunität erhalten, ja sogar eine gewisse Immunität gegen Syphilis soll die Folge sein; aber Stamms (1926) bezweifelt dies. Im Tierexperiment konnte Nichols (1925) eine Immunität der mit Frambösie infizierten und nach mehreren Monaten mit Arsphenamin geheilten Kaninchen nachweisen; solche Tiere hatten auch eine wenigstens partielle Immunität gegen Syphilis erworben; trotzdem läßt Nichols die Frage der Identität beider Infektionen noch unentschieden. Auch Voegtlin und Dyer (1925) drücken sich sehr vorsichtig aus. Reinfektionsversuche von Lacy u. Sellards (1926) bei Frambösie — 6 Monate nach Heilung durch Neosalvarsan gelang bei einem von vier Kranken eine typische, bei dreien eine atypische Reinfektion — lassen sich so deuten, daß nach chemotherapeutischer Unterbrechung der Infektion eine Immunität nicht vorhanden war. Sehr häufig aber bleibt eine „Sterilisatio magna“ auch nach hohen Arzneimitteldosen aus. Dann erhebt sich die praktisch wichtige Frage, ob der infizierte Organismus durch die nicht sterilisierende Behandlung wenigstens eine Immunität erwirbt oder nicht.

Heilt man eine Trypanosoma-brucei-Infektion der Maus inkomplett ab und behandelt man jedes Rezidiv in der gleichen Weise, so verlaufen alle späteren Rezidive ebenso wie das erste, eine Verlangsamung der Vermehrung der Trypanosomen oder eine zeitliche Verzögerung, d. i. Verlängerung der Pausen zwischen den Rezidiven tritt nicht hervor (Ritz 1914). Eine Prüfung auf Immunität im rezidivfreien Intervall ist dadurch erschwert, daß man die Rezidivtrypanosomen von den reinokulierten Trypanosomen nicht unterscheiden kann. Versuche wie die von Morgenroth, welche ihn zur Aufstellung des Begriffes „Depressionsimmunität“ führen, sind hier technisch fast unmöglich.

Die Versuche von Buschke und Kroó (1923) mit nicht völlig sterilisierenden Dosen von Neosalvarsan bei Recurrens der Mäuse wurden bereits erwähnt; hier scheint eine Störung der Immunität durch ein Chemotherapeuticum tatsächlich möglich; und Schreus u. Weisbecker (1926) konnten zeigen, daß, wenn recurrens-infizierte Mäuse am 2. Tage mit einer starken Silber-Salvarsandosis (2 ccm einer Lösung 1 : 500) behandelt wurden, die Organe keine Spirochäten enthielten, daß so behandelte Tiere aber auch keine Immunität besaßen, die chemotherapeutisch abgetöteten Spirochäten also nicht als Antigen gewirkt hatten.

Brown u. Pearce (1921) haben Kaninchen mit dem Nichol-Syphilisstamm intrascrotal infiziert, sie am 18. Tage, als die Primäraffekte deutlich entwickelt waren, mit einer subtherapeutischen Dosis von Salvarsan bzw. Neosalvarsan behandelt; daß diese Dosis zur Sterilisierung nicht genüge, wurde durch Kontrollen festgestellt. Daß aber zu dieser Zeit bereits eine kräftige Resistenz, welche fast einer völligen Immunität gleichkam, bestand, ergab die erfolglose Reinokulation der unbehandelten Kontrollen. Die behandelten Tiere des Hauptversuches aber wurden 5 Tage nach der Behandlung, am 24. Tage nach der Infektion, reinfiziert: alle entwickelten typische Primäraffekte, zum Teil ausgedehnter und schneller als die Kontrollen. Ähnliche Ergebnisse hatte Frei (1923). Diese Versuche zeigen, daß eine Dosis von Salvarsan oder Neosalvarsan, welche zu einer sterilisierenden Heilung nicht genügt, also eine latente Infektion, die zu Rezidiven führt, bestehen läßt, die in Entwicklung begriffene Immunität so stark stört, daß die behandelten Tiere im Vergleich zu unvorbehandelten Kontrollen eher überempfindlich, zum mindesten nicht resistent oder immun sind. Damit hängt vielleicht auch zusammen, daß beim Kaninchen eine unzulängliche Behandlung im Frühstadium das Auftreten von Sekundärerscheinungen begünstigt.

Bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens hat Kolle (1922) in den ersten beiden Monaten nach der Infektion zu 50—60% superinfizieren können. Behandelte er infizierte Kaninchen in derselben Zeit mit hohen Dosen verschiedener Präparate, so konnte er 76%, also wesentlich mehr reinfizieren. Daraus geht wohl hervor, daß er durch die Behandlung die sich in 2 Monaten entwickelnde Immunität ungünstig beeinflußt hat. Nach dem 60. Tage aber konnte er von 47 Tieren nur mehr 4—8% reinfizieren; ein Beweis, daß seine Behandlung die bereits entwickelte Immunität nur mehr ausnahmsweise durchbrechen konnte. Bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens kann die sich entwickelnde Immunität durch chemotherapeutische Eingriffe gestört werden; hat sie aber eine gewisse Höhe erreicht — was etwa im dritten Monat eintritt — so ist eine interkurrente Behandlung ohne Einfluß, vielmehr bleibt sie dann lange bestehen (nach Kolle bis 208 Tage nach der Behandlung).

Angesichts dieser ungeklärten Verhältnisse wird man sich die Frage vorlegen, ob nicht doch im weiteren Verlauf der uns interessierenden Infektionen eine gewisse Unabhängigkeit zwischen der labilen Infektion und dem Zustande des Körpers, der durch diese „stumme“ Infektion verursacht worden ist, der Immunität, besteht. Ist es so schwer vorstellbar, daß zwar die Infektion erlöschen oder durch Heilmittel zum Erlöschen gebracht werden kann, während die Immunität auf einige Zeit oder dauernd erhalten bleibt? [Für die Trypanosen ist dies ja nachgewiesen (Ehrlich u. Shiga 1904).] Macht es keinen Unterschied aus, ob die labile Infektion spontan allmählich erlischt (Malaria, Recurrens) oder ob sie durch einen eingreifenden Vorgang, wie die rasche Abtötung der Parasiten durch ein Chemikale mit einem Schläge unterdrückt wird? Wirkt ein Chemikale in einem durch lange labile Infektion allergisch gewordenen Körper ebenso wie in einem vor kurzem erst infizierten? Gibt es nicht verschiedene Abstufungen der Immunität? Ist nicht etwa zur Ausbildung dieser Immunität die Entwicklung eines bestimmten pathologischen Gewebes, wie es sich im Primäraffekt entwickelt, notwendig? (Die Analogie mit der Tuberkulose ist naheliegend.)

Hier mag erwähnt werden, daß zur Zeit eine Diskussion sich abspielt über die Frage, ob die Syphilis im ganzen abnehme, und ob sie ihren Charakter ändere. Kollé und Laubenthaler (1927) deuten ihr Material an Wassermannreaktionen dahin, daß eine deutliche Abnahme vorliegen müsse, daß aber für eine Veränderung des Charakters der Seuche im Sinne einer Zunahme der Metasyphilis kein Anhaltspunkt gegeben sei; ähnlich auch Linser (1927).

Bei den wirtschaftlich so wichtigen Protozoenkrankheiten erwirbt der Körper des Warmblütters eine Immunität gegen Superinfektionen. Gleichzeitig aber schwebt die Gefahr des Rezidives dauernd über ihm; und weiter bildet er ein Reservoir des Virus, das den Überträgern ständig Material für die Weiterverbreitung des Erregers liefern kann. Auf chemotherapeutischem Wege vermögen wir in manchen Fällen (Malaria, Trypanosen, einige Piroplasmen, Syphilis, Frambösie) die Erkrankung sterilisierend zu heilen, den Erkrankten zu retten; wir verstopfen damit dann auch eine Quelle der Neuinfektionen. Aber es scheint, als ob eine Immunität gegen Reinfektionen nur in seltenen Fällen durch diese Sterilisierung erzielt wird, und daß sie, wenn sie eintritt, relativ rasch wieder verschwindet. Es ist daher die Frage wohl berechtigt, für welche von beiden Möglichkeiten sich der Arzt gegebenenfalls entscheiden soll.

Bei der wichtigsten Protozoenerkrankung, der Malaria ist eine labile Immunität der Infizierten in Gegenden, wo dauernd Superinfektionen stattfinden, also in weiten Gebieten der Tropen, sicher vorhanden; diese allgemein verbreitete Resistenz ist allerdings mit einer hohen Kindersterblichkeit erkauft. Die sterilisierende Behandlung einer ganzen Bevölkerung durch Chinin ist praktisch nicht durchführbar; aber bei einzelnen Eingeborenen oder kleineren Gruppen wäre es von Wert zu erfahren, wie sich diese nach steriler Heilung der Infektion durch Chinin Reinfektionen gegenüber verhalten, mit anderen Worten: ob die Heilung ihrer Infektion praktisch für sie einen Gewinn bedeutet oder nicht. Sergent und Mitarb. werfen diese Frage auch in bezug auf die Heilung der Paralytiker durch Impfmalaria auf.

Man kann die Frage auch so stellen: Ist es zweckmäßig, nach Behandlungsmethoden zu forschen, die den Erkrankten, Menschen oder Tier, praktisch so weit heilen, daß er von seiner latenten Infektion in keinem Sinne gestört, aber durch eben diese latente Infektion gegen Superinfektionen geschützt wird? Wie groß ist in solchem Falle die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles? Die Tatsache, daß solche „Halbgeheilte“ immer Infektionsquellen bleiben, ist epidemiologisch wichtig. Für diejenigen Erkrankungen der Nutztiere, welche auch bei freilebenden Tieren der gleichen Gattung vorkommen (z. B. Tsetsekrankheit), möchte Referent die erste Frage bejahen, da die Reservoirs dieser Krankheiten im Wild viel größer und örtlich weiter verbreitet sind als in den Nutztieren des Menschen. Sehr viel schwieriger und nur auf Grund sehr ausgedehnter Experimente zu entscheiden ist die Frage bei den Spirochätosen, bei Recurrens und Syphilis. Auf die zweite Frage kann mangels einschlägiger Versuche keine Antwort gegeben werden.

Unter den Syphilidologen stehen sich zur Zeit zwei Richtungen ziemlich schroff gegenüber: die eine, wohl am extremsten durch E. Hoffmann-Schultz-Almqvist vertreten, behandelt „maximal“, mit hohen Dosen hochwirksamer Präparate in rascher Aufeinanderfolge, mit dem Ziele die Krankheitserreger durch kräftige „Schläge“ zu vernichten, ohne Rücksicht darauf, ob der Organismus des Kranken bei dieser Methode eine Immunität entwickelt oder nicht;



die andere, deren Wortführer Buschke und Langer (1927) sind, nimmt an, daß es mit den bisher bekannten antisypilitischen Methoden nur in Ausnahmefällen möglich sei eine vollständige Sterilisatio magna herbeizuführen, daß die Wirkung dieser Mittel zum Teil eine direkte, die Spirochäten abtötende, zum Teil aber auch eine indirekte sei, indem sie die natürlichen Abwehrkräfte nicht störe, vielleicht sogar steigere. Sie streben geradezu an, nicht eine sterilisierende Heilung, sondern eine „Latenz“, ein „Gleichgewicht zwischen Organismus und Erreger zu erreichen und möglichst zu erhalten“. Sie wählen also in der sekundären Periode die „schwächsten Präparate“.

Als Stütze für die erste Auffassung sind Tierversuche, wie die von Kolle (1922) und von Frei (1927) nicht zu verwerten; denn diese Forscher arbeiteten bei ihren Tierversuchen mit Dosen, die  $\frac{2}{3}$  der Dos. max. tolerata darstellen (Kolle) oder bei denen eine Zahl der Tiere infolge der Behandlung zugrunde gingen.

Der ersten Auffassung ist aber entgegen zu halten, daß es wie erwähnt nur mit hohen, für manche Patienten gefährlichen Dosen der Arsenikalien gelingen kann, eine frisch erworbene Syphilis zu kupieren, und auch das nicht immer. Ferner besteht nach den Versuchen von Buschke und Kroó (1923), Frei (1925) u. a. die Gefahr, daß das Arzneimittel die Entwicklung der Abwehrreaktionen des Organismus störe.

Gegen die zweite Methode ist einzuwenden, daß der „latent“ infizierte Organismus als Parasitenträger in unkontrollierbarer Weise Spirochäten ausscheiden kann, also Infektionsquelle bleiben oder wieder werden kann; ferner, daß wir es nicht in der Hand haben, die latent vorhandenen Spirochätenherde so weit abzusperrern, die Abwehrkräfte so weit zu steigern und auf ihrer Höhe zu erhalten, daß das Gleichgewicht in keinem Falle gestört werden kann. Das Gleichgewicht kann mit unseren z. Zt. vorhandenen Methoden nicht fixiert, die Wage nicht festgestellt werden, sondern es bleibt ein labiles Gleichgewicht, das jederzeit, z. B. durch interkurrente Krankheiten, zu ungunsten des Kranken gestört werden kann.

Es wird daher immer noch das Bestreben der Chemotherapeuten sein müssen, Mittel zu finden, um das ideale Ziel, die Sterilisatio magna, in jedem Falle zu erreichen, auch dann, wenn ein solches Mittel die Entwicklung einer Immunität stören würde.

### 13. Versuche einer künstlichen Immunisierung.

Man kann wohl sagen, daß die bisherigen Versuche gegen Erreger unserer Krankheitsgruppe zu immunisieren, ohne praktischen Erfolg geblieben sind. Es mag daher genügen, wenn sie hier nur kurz erwähnt werden.

Für die Malaria, speziell für tropica, glaubt Plehn (1926) einen Weg zur künstlichen Immunisierung gefunden zu haben: unter gleichzeitigem „schwachen Chininschutz“ (genaue Angaben fehlen) soll in 8—14tägigen Abständen Blut von einem Tropicakranken subcutan injiziert, der Ausbruch der Infektion durch Chinin niedergehalten werden; dann sei zu intravenösen Injektionen des Blutes unter verstärktem Chininschutz (bis zu 0,5 bis 0,6 g Chinin) überzugehen. Schließlich sollen so behandelte Paralytiker „2 ccm schwerst infizierten Blutes reaktionslos oder fast reaktionslos“ ertragen haben. Die Angaben Plehns gehen nicht auf Einzelheiten ein; in der anschließenden Diskussion wurden mehrfach Bedenken gegen ein solches Verfahren geäußert.

Versuche von Koch, Martini, Verfasser u. a. durch Tierpassagen pathogene Trypanosomen so weit abzuändern, daß sie als lebendes Vaccin für Immunisierung hochempfindlicher Tiere (Pferde) dienen könnten, haben keine befriedigende Ergebnisse gezeitigt.

Ehrlich und Shiga (1904) zeigten, daß auf eine Heilung einer Trypanosomeninfektion durch Trypanrot eine Periode folgt, wo die so behandelten Tiere gegen eine zweite Infektion immun sind. Aber auch die darauf aufgebauten Versuche haben in der Praxis versagt. Wir besitzen bisher noch kein Mittel, um Trypanosomen, z. B. der Nagana, in den großen Tieren (Pferden, Rindern), auf die es in der Praxis hauptsächlich ankommt, mit Sicherheit vollkommen zu heilen.

Mit getrockneten Trypanosomen lassen sich kleine Versuchstiere (Mäuse) bis zu 98% immunisieren [Nagana, Laboratoriumsstamm; auch bei Meer-schweinchen und Kaninchen waren solche Versuche erfolgreich (Braun und Teichmann 1912)]. An großen Tieren wurden Versuche nicht angestellt.

C. Schilling hat die Trypanosomen durch Brechweinstein (1 : 400) abgetötet und mit solchem Antigen 2 Pferde gegen einen Laboratoriumsstamm von *Trypanosoma brucei* immunisieren können. In Afrika wiederholt, haben die Versuche keine so eindeutigen Ergebnisse gehabt; der Unterschied zwischen der Infektion durch den Stich der *Glossina morsitans* (Tsetsefliege) und der künstlichen Infektion mit Passagevirus trat deutlich hervor.

Wenn man bestimmte Laboratoriumsstämme von Trypanosomen (z. B. *Trypanosoma brucei*, Stamm Prowazek) bei 37° 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Stunde lang im Wasserbade hält, so sind alle Trypanosomen abgetötet, ihr teilweise aufgelöster Körper stellen ein brauchbares Antigen dar, wenn die Nachimpfung mit demselben Stamme erfolgt (Schilling u. Rondoni 1913). Laveran konnte mit einem Stamm des Instituts Pasteur in Paris dasselbe Ziel nicht erreichen.

Die Versuche von Kligler u. Weitzmann (1926) mit einer Kombination von „Bayer 205“ und abgetöteten oder abgeschwächten Trypanosomen zu immunisieren, haben nur zu einer Erhöhung der Resistenz geführt.

In Gebieten, in denen Trypanosomenkrankheiten herrschen, existieren freilebende Tiere, deren Blut die Parasiten beherbergt, ohne daß sie irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigen. Wenn es gelänge, auch die Nutztiere (Rinder, Pferde, Esel, Maultiere) in den gleichen Zustand der labilen Infektion zu versetzen, in welchem sie gegen Superinfektion geschützt sind, so wäre damit die Aufgabe wahrscheinlich gelöst. Die Tatsache, daß damit neue Reservoirs des Virus geschaffen würden, ist ohne Bedeutung, da ja zahlreiche andere Reservoirs — eben jene freilebenden Tiere — vorhanden sind, die man nicht beseitigen kann.

Von dem gleichen Gesichtspunkte ist man bei den Schutzimpfungen gegen die Piroplasmosen ausgegangen: man war bemüht, die natürlichen Vorgänge, durch welche die in enzootischen Seuchenherden geborenen Tiere ihre labile Immunität erwerben, nachzuahmen. Mit einigen Kubikzentimetern des Blutes von einem jungen Rind, das eine Infektion mit *Babesia bigemina* (Texasfieber) überstanden hat, werden Kälber, am besten nach der 6. Lebenswoche, subcutan mehrmals gespritzt; sie erkranken meist leicht (unter 1%) und sind dann gegen die Infektion auf der Weide durch die Zecken geschützt (Kossel, Schütz, Weber und Mießner 1904). In Argentinien, wo die Infektion offenbar häufig spontan schon nach wenigen Monaten erlischt, also auch keine Immunität

zurückbleibt (Rosenbusch und Gonzales 1925), sind verschiedene Schutzimpfungsmethoden angegeben worden (Lignières).

Die Schutzimpfung gegen das Ostküstenfieber (*Theileria kochi*), wie sie Robert Koch empfohlen hatte, ist von den südafrikanischen Tierärzten (Theiler) nicht weiter ausgearbeitet worden, weil sich in dem planmäßigen Weidewechsel ein sichereres Mittel der Bekämpfung dieser Seuche bot.

Jessner (1927) hält es auf Grund weniger Versuche an Hunden für möglich, daß eine von ihm aus *Leishmania tropica*-Kulturen hergestellte Vaccine gegen die Infektion mit Orientbeule schützen könne.

Gegen die Spirochätosen sind Schutzimpfungsverfahren praktisch nicht erprobt worden. Die Schutzimpfung gegen die Syphilis ist noch ein *pium desideratum*.

## 14. Antagonismus zwischen Protozoen- und Spirochäteninfektionen.

Die erstaunlichen Erfolge, welche nach Vorgang von Wagner v. Jauregg bei der Behandlung der progressiven Paralyse durch künstlich hervorgerufenen Fieber erzielt werden, haben die Frage, wie fieberhafte Protozoen- bzw. Spirochäteninfektionen sich gegenseitig beeinflussen, zu einer sehr aktuellen gemacht.

Der erste, welcher die gegenseitige Beeinflussung von Spirochäten und Trypanosomen studierte, war Trautmann (1907) im Laboratorium von Mesnil; es gelang ihm, durch gleichzeitige Infektion mit *Spirochaeta obermeieri* das Leben von mit Trypanosomen verschiedener Art infizierten Mäusen beträchtlich zu verlängern; die Trypanosomen verschwanden manchmal auf mehrere Tage aus dem Blut, töteten aber schließlich die Tiere doch. Daels hat diese Versuche erweitert, kommt aber in einigen Punkten zu anderen Resultaten und Schlüssen als Trautmann. Wichtig scheint seine Auffassung, daß die Spirochäten keine löslichen Antikörper gegen Trypanosomen bilden und daß der Tod der Tiere an Trypanose dann erfolgt, wenn die Spirochätose spontan ausheilt, die Spirochäten völlig verschwunden sind.

Weichbrodt (1925) fand, daß bei gleichzeitiger Infektion von Paralytikern mit *Rekurrens* und Malaria diese zuerst anging und das Spirochätenfieber erst auftrat, nachdem die Malaria coupiert war.

Daß der Milztumor eine Rolle bei der Wirkung der Malaria auf die Paralyse spiele, wie Delbanco (1927) annimmt, ist nicht wahrscheinlich, denn Milzschwellung tritt bei Impfmalaria nicht regelmäßig ein.

Die Behandlung der Syphilis im Sekundärstadium mit Malaria wurde z. B. in einer Diskussion im Hamburger ärztlichen Verein vielfach abgelehnt, höchstens auf Fälle drohender Erkrankung des Zentralnervensystems beschränkt. Bei Infektion von Kanarienvögeln mit *Spirochaeta gallinarum* und *Plasmodium praecox* (*Proteosoma*, einem der menschlichen Malaria verwandten Parasiten der Erythrocyten der Sperlingsvögel) zu gleicher Zeit oder kurz hintereinander ist kein deutlicher Einfluß der einen Infektion auf die andere zu erkennen (Catanei 1925).

Fragt man, worauf die Wirkung der Malaria- oder *Rekurrens*infektion auf das Gehirn des Paralytikers beruht, so kann man vorläufig nur mit Hypothesen aufwarten.

Aus den Versuchen von Mörch (1926) (s. S. 140) kann man schließen, daß bei Syphilis und Malaria eine sehr nahe Verwandtschaft, wenn nicht Identität derjenigen Antigene, die eine positive Wassermannreaktion erzeugen, besteht.

Hoff und Silberstein (1926) haben einige Untersuchungen mit Serum und Liquor cerebrospinalis von Paralytikern, die mit Recurrens oder Malaria behandelt worden waren, angestellt; sie fanden eine Steigerung des opsonischen Index für verschiedene Bakterienarten. Serum von behandelten Paralytikern schwächte die Infektiosität einer Treponema-pallidum-Kultur ab. Vorläufig ist mit diesen unzusammenhängenden Beobachtungen nichts anzufangen.

Daß aber nicht alle Protozoeninfektionen durch interkurrente Spirochätosen beeinflußt werden, zeigen die Versuche von Joseph (1926): die Spirochäten, welche nach Recurrens im Gehirn der Mäuse zurückgeblieben waren, wurden durch eine Naganaerkrankung (*Trypanosoma brucei*) nicht abgetötet. Bei ähnlicher Anordnung der Versuche kann Verfasser das Fehlen eines Antagonismus bestätigen.

Wenn man berücksichtigt, wie schwer die Veränderungen an den Gehirncapillaren bei Malaria sein können (Hämorrhagien um die zum Teil verstopften Capillaren, Infiltrationsherde, Degeneration der Endothelien, welche Dürck (1921) als Resultate der Giftwirkung der Plasmodien deutet), so ist die nächstliegende Erklärung der Wirkung der Malariainfektion auf die Treponemen im Gehirn des Paralytikers die, daß durch die so geschädigten Capillarwände Substanzen aus dem Blute ins Gehirn übertreten, welche die Treponemen abtöten (s. Ebersson und Reiter S. 138). Ob auch bei Recurrens, bei unspezifischem Fieber ähnliche Veränderungen an den Gehirncapillaren auftreten, ist bisher nicht ermittelt.

Eine andere Deutung ist die, daß durch die sekundäre Infektion die Bildung von Antikörpern gegen die primäre Erkrankung angeregt werde.

## 15. Unterscheidung der Arten von Protozoen und Spirochäten.

Ist es möglich, auf Grund der allergischen Reaktionen Arten der pathogenen Protozoen und Spirochäten zu unterscheiden?

Die zahlreichen in dieser Richtung angestellten Versuche krankten zum größten Teile daran, daß sie mit Parasiten angestellt wurden, die in langen Serien oft über viele Jahre hinweg in kleinen Versuchstieren oder in Kulturen gehalten wurden, ohne daß eine natürliche Übertragung, etwa durch Insekten, stattgefunden hätte. Bei manchen Protozoen, z. B. Malariaplasmodien, scheint die Übertragung mit der Spritze den biologischen Charakter eines Stammes wenig zu verändern. Dagegen sind die Eigenschaften der Trypanosomen und besonders der Spirochäten nicht so gefestigt, daß sie nicht durch solche Passagenserien verändert würden.

Während die älteren Autoren diese Tatsache vernachlässigten und auf Grund der „Kreuzimmunsierung“ immer neue Arten aufstellten, beweisen die neueren Arbeiten immer deutlicher, daß man bei konsequentem Festhalten an dieser These zu einer ungeheuren Verwirrung kommen müßte.

Der gegenwärtige Stand der Frage läßt sich folgendermaßen präzisieren: Die Immunität gegen eine erneute Infektion mit einem von dem zur

Immunsierung verwendeten Stamm ( $A_1$  Ausgangsstamm) verschiedenen bzw. auf Identität zu prüfenden Stamm läßt sich nur dann verwenden, wenn 1. die Immunität gegen den Stamm A eine labile ist, d. h. wenn die Infektion nicht spontan steril ausgeheilt ist, sondern wenn noch Parasiten im Körper vorhanden sind; 2. wenn zur zweiten Infektion kein Rezidivstamm, sondern ein durch spontane Infektion (Insektenpassage) gewonnener Stamm oder auch eine von einer frischen spontanen Infektion stammende Kultur (bei der eine Entwicklung von Rezidivstämmen auszuschließen ist) verwendet wird.

Daß nur unter diesen Bedingungen, die nur selten, namentlich in europäischen Laboratorien, wo uns die natürlichen Überträger nur ausnahmsweise zur Verfügung stehen, erfüllt sind, wirklich einwandfreie Trennungen etwa neuer Arten auf Grund der Immunität vorgenommen werden dürfen, geht aus einigen neueren Versuchen eindeutig hervor.

Kroó (1925) hat gezeigt, daß 3 Stämme von Trypanosomen, die als „*Trypanosoma brucei*“ in 3 Laboratorien seit Jahren in kleinen Versuchstieren fortgezüchtet werden, sich bei Kreuzinokulationen nach chemotherapeutischer Heilung als verschieden erwiesen.

Derselbe Autor hat auch nachgewiesen, daß der Aufenthalt (die Entwicklung?) im Körper der Zecke den immunbiologischen Charakter eines Recurrensstammes wesentlich verändern kann.

Für Spirochäten haben Uhlenhuth u. Zülzer durch langedauernde Kulturpassagen Wasserspirochäten (*Spir. pseudoicterogenes*) so weit verändern können, daß sie serologisch und immunisatorisch der Spirochäte der Weilschen Krankheit entsprachen; Zülzer hat die Virulenz eines Wasserspirochätenstammes so weit steigern können, daß er, allerdings in großen Mengen, Meerschweinchen unter den gleichen Erscheinungen wie ein typischer Weil-Stamm tötete. Uhlenhuth u. Großmann halten eine Umwandlung der einen apathogenen Art in die andere, pathogene, auch in der freien Natur, z. B. durch Passagen durch den Rattenkörper, für möglich.

Bei Verwertung der obengenannten Reaktionen (parasiticide Eigenschaften des Serums usw.) zur Artentrennung ist meines Erachtens die größte Vorsicht geboten. Es ist ohne Zweifel richtiger von Varietäten einer Art als von reinen Arten zu sprechen.

Die parasitociden Antikörper gestatten bei geeigneter Versuchsanordnung eine genügend scharfe Differenzierung in Varietäten.

Die Varietäten der Spirochätosen lassen sich durch den Tierversuch unschwer trennen; so konnte z. B. Manteufel die russische von der amerikanischen und auch von der afrikanischen Recurrens-Varietät scharf trennen, indem er Immuneserum von Ratten plus spirochätenhaltiges Blut Mäusen in die Bauchhöhle spritzte und dann das Schicksal der Spirochäten, ihr Auftreten im Blut usw. verfolgte. Diese Methode ist schärfer als die der Agglomeration.

Die Methode von Uhlenhuth u. Großmann (1926), Spirochäten der Weilschen Krankheit in homologem bzw. heterologem Kaninchen-Immuneserum zu züchten und aus dem Angehen bzw. Sterilbleiben der Kulturen auf Übereinstimmung (wenn die Kultur steril bleibt) bzw. Verschiedenheit (wenn gutes Wachstum einsetzt) zu schließen, ist natürlich nur bei Spirochäten, die sich in Kulturen sicher und reichlich vermehren, anwendbar. Die Versuche dieser

Autoren an echten Weil-Stämmen und Stämmen aus Ratten und aus Leitungswasser, haben ergeben, daß sich Weil-Spirochätenstämme verschiedener Herkunft voneinander unterscheiden ließen, ebenso verschiedene Rattenstämme, daß aber auch einzelne Weil- mit Rattenstämmen übereinstimmten. Schüffner u. Mochtar (1927) fanden die Agglomeration und Lysis verschiedener Leptospiren nicht zur Artdifferenzierung geeignet. Für die menschlichen Weil-Stämme nehmen die meisten, besonders japanische Forscher (Ido und Mitarbeiter, Kaneko und Mitarbeiter, auch Noguchi) eine weitgehende Übereinstimmung an. — Nach diesen sich zum Teil widersprechenden Untersuchungsergebnissen sind die bisherigen serologischen Methoden nicht geeignet, Spirochätenarten voneinander zu trennen; aber sie beweisen, daß zahlreiche Varietäten mit übergreifenden serologischen Unterschiedsmerkmalen auf der Welt vorkommen.

Bei Spirochätosen ist auch die Agglomeration zur Differenzierung der Varietäten ziemlich gut geeignet (Manteufel 1907).

Noguchi (1925 u. 1926) hält andererseits die Agglomeration von Kulturflagellaten durch Immunsere von Kaninchen, welche mit solchen Kulturflagellaten vorbehandelt sind, für so streng spezifisch, daß er z. B. von *Leishmania* die Arten (Varietäten!) *tropica*, *brasiliensis*, *infantum*, *Donovani* trennen kann.

#### Literatur.

- Antic: Immunität bei Malaria. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 130 u. 134. 1925.
- Armstrong: Treatment of Yaws in Sauwa. Ann. rep. health. Western Sauwa 1925.
- Baermann: Frambösie. Handbuch Kollé, Kraus und Uhlenhuth. Bd. 7, S. 337. 1927.
- Baermann und Zuelzer: Ätiologie der Weilschen Krankheit. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 21.
- Battistini: Immunological relation-ships of the leptospira group. II. trop. med. Vol. 28, p. 201. 1925.
- Bergel: Wesen der Wassermannschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1095.
- Entstehung der syphilitischen Blutveränderungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 1423.
- Bevan: East coast fever. Transact. roy. soc. trop. med. Vol. 18, p. 328. 1924.
- Braun und Teichmann: Immunisierung gegen Trypanosomen. Jena: G. Fischer 1912.
- Brown und Pearce: Dissemination of spir. pallida. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 2, S. 470. 1920.
- — Generalised syphilis in the rabbit. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 17, p. 164 a. 167. 1920.
- — Latent infections of spir. pallida in the rabbit. Americ. journ. of syphilis. Vol. 5, p. 1. 1921.
- — Neoplasia in experimental syphilis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 18, p. 201. 1921.
- — Superinfection in exper. syphilis. Journ. of exp. med. Vol. 33, p. 553. 1921.
- Bruck: Immunität bei Syphilis. Handbuch Kollé-Kraus-Uhlenhuth. Bd. 7, S. 155. 1927.
- Brussin und Rubinstein: Unsterile Immunität. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 96, S. 369. 1925.
- Buschke und Kroó: Superinfektion bei Spirochätenkrankheiten. Klin. Wochenschr. 1923. S. 580.
- — Erwiderung auf die Arbeit von Tomioka. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 95, S. 188. 1925.

- Buschke und Langer: Moderne Syphilisbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 531.
- Busson: Malaria- und Chinintherapie. Wien. klin. Wochenschr. 1927. Nr. 18.
- Campos: Febre amarella em Carnarú. Brazil-med. 1924. p. 281.
- Catanei: Association de la spirochétose et du paludisme des oiseaux. Arch. inst. past. d'Algérie. Tom. 3, p. 111. 1925.
- Chesney und Kemp: The influence of the factors of sex, age, and method of inoculation upon the course of experimental syphilis in the rabbit. Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 627. 1923.
- — Studies in experimental syphilis. Nr. III and IV. Journ. of exp. med. Vol. 42, p. 17 a. 33. 1925.
- — Variation in the response of treated rabbits to reinoculation (syphilis). Journ. of exp. med. Vol. 44, p. 589. 1926.
- Christophers: Mechanism of immunity against malaria. Ind. journ. med. res. Vol. 12, p. 273. 1924.
- Chu - Jen - Ku: Komplementbindungsreaktionen bei Kaninchentrypanosomiasis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 17. 1926.
- Citron und Munk: Das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Dtsch. med. Wochenschrift. 1910. S. 1560.
- Collier: Festigung von Tsetsetrypanosomen gegen Bayer 205. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie. Frankfurt 1924. Nr. 17, S. 26.
- Cran: Noguchi treatment-yellow fever. Journ. of trop. med. a. hyg. Vol. 28, p. 26. 1925.
- Creyx et Bonnel: Ictère infectieux. Cpt. rend. soc. biol. Tom. 94, p. 1287. 1926.
- Cunningham: Serological observations on relapsing fever. Transact. roy. soc. of trop. med. Vol. 19, p. 11. 1925.
- Daels: Antagonismus zwischen den Carcinom-, Spirillen- und Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Hyg. Bd. 72, S. 257. 1910.
- Davidson: Treatment of gen. paralysis by malaria. Journ. of mental science. Vol. 71, p. 486. 1925.
- Delbanco: Impfmalaria (Diskussion). Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 1078.
- Dukelsky: Neutralisierung des Anaphylatoxins durch Salvarsan-Trypanosomenerkrankungen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 113. 1925.
- Dürck: Entzündliche Veränderungen an den Hirnhäuten bei Malaria. Abhandl. Hamburger Universität. 1927. Bd. 26, Reihe B. II, S. 79.
- Eberson: Immunity in exper. syphilis. Arch. of dermatol. a. syphilol. Vol. 4, p. 490. 1921.
- Eberson und Engmann: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 76, p. 160. 1921.
- Ehrlich: Partialfunktionen der Zelle. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 217.
- Ellis and Swift: The effekt of intraspinal injections of salvarsan in monkeys. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 428—435. 1913.
- Epstein und Rubinstein: Experimentelle Malariaforschung (Immunitätsfragen). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 76. 1925.
- Feldt und Schott: Rolle des Reticuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. 1927.
- Forssmann: Abhängigkeit der Wa.-R. von den Globulinen. Biochem. Zeitschr. Bd. 177, S. 243. 1926.
- Forster: Spirochätenfunde bei mit Malaria behandelten Paralytikern. Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 2197.
- Frei: Experimentelle Syphilisforschung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1263.
- Impfsyphilis und spontane Spirochätose des Kaninchens. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 144, S. 365. 1923.
- Reinokulationsversuche am syphilitischen Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 1174.
- Freund: Antimutative Wirkung des „Bayer 205“. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 43, S. 253. 1925.
- Biologischer Nachweis von Bayer 205 im Organismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 861.

- Gabritschewsky: Serotherapie de la fièvre recurrente. *Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 10, p. 630. 1896.*
- van Gelder: Ziekte van Weil. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Bd. 2, S. 524. 1926.*
- Gerstmann: Malariabehandlung der progressiven Paralyse. *Wien: Julius Springer 1925.*
- Giemsa: Mechanismus der antimalarischen Chininwirkung. *Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 14.*
- Gonder: Arzneifeste Mikroorganismen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 61, S. 102. 1912 und Bd. 62, S. 168. 1912.*
- Gorowitz-Wlassoff: Etude immunobiologique dans le paludisme. *Bull. soc. phys. méd. d'Orenbourg 1923.*
- Graf: Verlauf der Kriegsmalaria. *Klin. Wochenschr. 1926. S. 1807.*
- Greig and Kundu: Kala-azar resistant to treatment. *Indian journ. of med. research. Vol. 12, p. 689. 1925.*
- Hasselmann: Herxheimersche Reaktion. *Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 51.*
- Heimann: Eignung syphilitischer und normaler Menschenorgane zur Erzeugung der syphilitischen Blutveränderungen. *Arch. f. exp. Pathol. Bd. 115, S. 64. 1926.*
- Hernandez Bautista: Fiebre amarilla en Bucaramanga. *Rep. espanola de méd. y cirurg. Tom. 17, p. 197. 1926.*
- Hindle, Hou and Patton: Serological studies on Chinese Kala-Azar. *Proc. of roy. soc. Vol. 704, p. 368, Ser. B. 1926.*
- Hoff und Horn: Recurrentherapie der progressiven Paralyse. *Münch. med. Wochenschr. Bd. 73, S. 731. 1926.*
- Hoff und Silberstein: Wirkungsmechanismus der Recurrenzfiebertherapie bei der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 49, S. 294. 1926.*
- Hoffmann: Die Leptospirillosen. *Münch. med. Wochenschr. 1926. S. 611.*
- Hoffmann und Armuzzi: Salvarsanfeste Syphilisspirochäten. *Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 51.*
- Hoffmann und Zurhelle: *Dermatol. Zeitschr. 1926. S. 129.*
- Horowitz: Malariaimmunität (Komplementablenkung). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, S. 268. 1924.*
- Jadassohn: Syphilisrückgang und Salvarsan. *Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 48.*
- Jaffé and Brown: Influence of malaria chills on the trypanocidal action of the serum. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 24, p. 344. 1927.*
- Jahnel: Spirochaeta Duttoni im Hirngewebe. *Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 48.*
- Jahnel und Lange: Beziehungen zwischen Frambösie und Syphilis. *Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 1452.*
- — Frambösieimmunität der Paralytiker. *Münch. med. Wochenschr. 1925. S. 1452 und Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 2118. 1926.*
- — Immunitätsbeziehungen zwischen Frambösie und Syphilis. *Münch. med. Wochenschr. 1927. S. 1487.*
- James: Epidemiological results of a laboratory study of malaria. *Transact. roy. soc. trop. med. Vol. 20, p. 143. 1926.*
- Laboratory work on malaria. *Völkerbund, C. H. Malaria 57. Genf 1926.*
- Jeßner: Immunisierung gegen Hautleishmaniose. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 31, S. 72. 1927.*
- Johannessohn: Recurrensspirochäten und Salvarsan. *Med. Klinik. 1926. S. 1614.*
- Joseph: Antagonismus parasitologischer Infektionen. *Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 1466. 1926.*
- Jungeblut: Retikuloendothelialsystem und chemotherapeutische Wirkung. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. 1927.*
- Junior: Phenomeno de Pfeiffer na febre amarella. *Brasil. med. Vol. 41, p. 51. 1927.*
- Kiang: Bildung spezifischer Antikörper durch Bayer 205. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 572. 1925.*
- Kikuth und Tropp: Vogel malaria. *Festschrift für Nocht. Hamburg: Friedrichsen 1927. S. 236.*
- Kirschner: Malariabehandlung der Paralyse (Immunität). *Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 2001. 1924.*



- Kleine: Unsichtbares Stadium bei pathologischen Protozoen. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 1085.
- Kleine und Fischer: Prüfung von „Bayer 205“ in Afrika. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. S. 1693 und 1923. S. 1039.
- Kligler: Cultural and serological relationship of *Leishmania*. Transact. roy. soc. trop. med. Vol. 19, p. 330. 1925.
- Kligler and Noguchi: Isolation and maintenance of *Leishmania*. Bull. trop. dis. Vol. 22, p. 692. 1925.
- — The cultivation and biological characters of *Leishmania tropica*. Bull. trop. dis. Vol. 21, p. 726. 1924.
- — The cultural and serological relationship of *Leishmania*. Bull. trop. dis. Vol. 23, p. 581. 1925.
- Kligler and Weitzmann: Nature of immunity to a protozoan infection. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 23, p. 355. 1926.
- — Attempts at immunisation with dead and attenuated trypanosomes. Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 20, p. 147. 1926.
- Klopstock, F.: Entstehung der syphilitischen Blutveränderungen. Dtsch. med. Wochenschrift. 1926. S. 1460.
- Klopstock: Entstehung der syphilitischen Blutveränderungen. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 15, S. 685.
- Knowles and Das Gupta: Transient infections with *Leishmania donov*. Indian med. gaz. Vol. 59, p. 292. 1924.
- Kolle: Abortivheilung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 39, S. 1301.
- Bemerkungen zu Kritschewsky. Dermatol. Zeitschr. Bd. 50. 1927.
- Biologische Unterschiede verschiedener Syphilisstämme, Infektionsimmunität und wahre Immunität bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 1, S. 11.
- Diskussionsbemerkungen zum Dermatologischen Kongreß. Frankfurt 1925.
- Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1924. Nr. 37, S. 1235.
- Kolle und Evers: Geschwindigkeit des Eindringens der *Spirochaeta pallida*. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 26, S. 1075.
- — Syphilisinfection ohne Symptome. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 14, S. 537.
- Kolle und Laubenheimer: Rückgang der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 3.
- Kolle und Schloßberger: Symptomlose Infektion, Superinfektionen syphilitischer Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 30, S. 1245.
- Kolmer: Immunogie strains of spir. pall. Journ. inf. dis. Vol. 38. p. 378. 1926.
- Kossel, Schütz, Weber und Meßner: Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 20, S. 1. 1904.
- Kraus, Dios und Oyarzabal: Unsichtbares Stadium bei pathologischen Protozoen. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 867.
- Krantz: Die Rieckenbergsche Reaktion bei Mäuserecurrens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 48, S. 207. 1926.
- Kombinierte Anwendung von Salvarsan und Immenserum. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 7.
- Kritschewsky: Salvarsanfestigkeit der Recurrensspirochäten. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 10.
- Neurotrophe und somatrophe Rassen der Spirochäten. Klin. Wochenschr. 1927. S. 1370.
- Kritschewsky und Friede: Chemoprophylaxis des Rückfallfiebers und der Trypanosomenerkrankungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, Beih., S. 707. 1925.
- Kritschewsky und Ljass: Therapia sterilisans des experimentellen Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 422. 1925.
- Kritschewsky und Tscharikower: Antikörper, die die Mikroorganismen mit Blutplättchen beladen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 42, S. 131. 1925.
- Immunitätsphänomen gegen die *Spirochaeta icterogenes*. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 46, S. 207. 1926.
- Kritschewski und Heronimus: Nicht sterile Immunität und Superinfektion bei Trypanosomiasis. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 31, S. 126. 1927.

- Króó: Biologie der Recurrensspirochäten. *Klin. Wochenschr.* 1925. S. 1355.
- Kreuzinokulationsverfahren als immunbiologische Methode der Artabgrenzung. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 106, S. 77. 1926.
- Persistenz der Spirochäten bei experimenteller Recurrens. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1926. S. 1375.
- Stammenheit und Arteinheit der *Trypanosoma brucei*. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 105, S. 247. 1925.
- Króó und Mano: Optimale chemotherapeutische Wirkung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. S. 603.
- Króó und Schulze: Immunität bei Syphilis. *Klin. Wochenschr.* 1928. S. 246.
- Kudicke und Collier: Intracutane Superinfektionsversuche an tsetsekranken Kaninchen. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* Bd. 29, S. 407. 1925.
- Kudicke, Strauß und Collier: Trypanocide Substanzen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 103, S. 622. 1924.
- Lacy and Sellards: Immunity in yaws. *Philippine Journ. of science.* Vol. 30, p. 453. 1926.
- Landsteiner: Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher Syphilis. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Ref.* Bd. 41. 1907.
- Landsteiner und van der Scheer: Trypanosomes in relation to the Wassermannreaction. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 23, p. 641. 1926.
- — Erzeugung von Wassermannreaktion durch Trypanosomen. *Journ. of exp. med.* Vol. 45, Nr. 3. 1927.
- Lange: Agglutination bei Trypanosomen. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Ref.* Bd. 50, Beih., S. 171. 1911.
- Laveran: Trypanotoxines. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Tome 6, p. 693. 1913.
- Laveran et Mesnil, Surra: Differentiation des trypanosomes. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 140, p. 831. 1905.
- Laveran et Thiroux: Identification des *Trypanosoma* pathogènes. *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tom. 152, p. 487. 1911.
- Leber: Trypanosomentoxine. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1908. S. 1850.
- Leupold: Bayer 205-fest Trypanosomenstämme. *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie.* Frankfurt 1924. Nr. 17, S. 19.
- Bedeutung der Blepharoblasten als Angriffspunkt chemotherapeutischer Substanzen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 104, S. 641. 1925.
- Levaditi et Mac Intosh: Mécanisme de la création de races de trypanosomes résistantes aux anticorps. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Tom. 3, p. 368. 1910.
- Levaditi et Marie: Tréponème de la paralysie gen. C. r. ac. sci 1914. Vol. 158, p. 1595.
- Levaditi et Mutermilch: Production des anticorps chez les animaux trypanosomiés traités par le Salvarsan. *Bull. de la soc. de pathol. exot.* Tom. 6, p. 699. 1913.
- — *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap.* Bd. 2, S. 702. 1909.
- Lewy und Gurewitsch: Parafuchsinfeste Trypanosomen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 106, S. 532. 1926.
- Linser: Einfluß des Salvarsans auf den Charakter der Syphilis. *Ref. Dtsch. med. Wochenschrift.* 1927. S. 48.
- Manteufel: Recurrensspirochäten und ihre Immunsereen. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte.* Bd. 27, S. 327. 1908.
- Bemerkungen zu Buschke und Króó. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 96, S. 12. 1925.
- Manteufel und C. Richter: Superinfektion an der Scrotalhaut und am Hoden bei Kaninchen nach vorausgegangener „stumme“ Erstinfektion. *Dtsch. med. Wochenschrift.* 1926. Nr. 50, S. 2113.
- Manteufel, Richter und Worms: Experimentelle Syphilisforschung. *Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte.* Bd. 57, S. 296. 1926.
- — — Das Syphilisheilserum von D. Quéry (Paris). *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 11, S. 435.
- Manteufel und Worms: Experimentelle Syphilisforschung: der Neissersche Lehrsatz. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 102, S. 23. 1927.

- Manteufel und Worms: Percutaninfektion, Spirochätenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, Beihefte, S. 225. 1925.
- Manteufel und Herzberg: Kaninchen-Frambösie. Festschrift f. Nocht. Hamburg: Friedrichsen 1927. S. 278.
- Marchoux et Simond: Fievre jaune III. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 20, p. 104. 1906.
- Marzinowsky et Schurenkowa: Immunity in oriental sore. Ref. Trop. dis. bull. Tom. 21, p. 726. 1924.
- Mayr: Wassermannsche Reaktion bei Malaria. Med. Klinik. Bd. 23, S. 94. 1927.
- Meinicke: Technik der serologischen Luesdiagnostik. Berlin. klin. Wochenschr. 1918. S. 83.
- Mesnil et Blanchard: Sensibilité an serum humain normal de trypanosomes. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 9, p. 81. 1916.
- Mesnil et Brimont: Propriétés protectrices du serum des animaux trypanosomiés; races résistantes. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 23, p. 129. 1909.
- — Races de trypanosomes résistantes à l'atoxyl. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1908. Nr. 14.
- Messik: Thrombocytobarine gegen Leishmania tropica. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 101, S. 413. 1927.
- Metzger: Verlauf zweier gleichzeitig gesetzter Infektionen (Malaria und Recurrens). Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 545. 1926.
- Moldovan: Immunitätsverhältnisse bei der Vogelmalaria. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 66, S. 105. 1912.
- Moore, Nierenstein and Todd: Effects of therapeutic agents on trypanosomes. Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 2, p. 221. 1908/09.
- Mooser: Katze als Überträgerin von Sokodu. Arch. Sch. Tr. hyg. Vol. 29, Beitr. p. 253. 1925.
- Mörch: Serumreaktionen während der Behandlung der Paralyse mit Malaria. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 740.
- Mulzer: Experimentelle Syphilis. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 15, 1. Teil. Berlin: Julius Springer 1927.
- Kann das Tierexperiment zur Diagnose der menschlichen Syphilis verwendet werden? Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 38, S. 1555.
- Malariabehandlung der Syphilis. Klin. Wochenschr. 1926. S. 1970.
- Malariatherapie der Syphilis. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 684.
- Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 20, S. 11.
- Mulzer und Nothhaas: Reinkoulation syphilitischer Kaninchen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. 1926. S. 155.
- Neisser: Experimentelle Untersuchungen über Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Ref. Bd. 42, S. 640. 1909.
- Neisser, Baermann und Halberstädter: Framboesia tropica bei Affen. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 1337.
- Neufeld und v. Prowazek: Immunitätserscheinungen bei der Spirochätensepticämie der Hühner. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 25, S. 494. 1907.
- Neukirch: Malaria der Kriegsteilnehmer. Med. Klinik. 1921. Nr. 15, S. 442.
- Neumann, F.: Zwei Fälle von spontan ohne Ansteckung entstandener, virginärer Kaninchensyphilis (Genitalspirochätose). Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 256. 1923.
- Neumarck und Pogorschelsky: Trypanocide Substanzen bei Säuglingen. Klin. Wochenschrift. 1925. S. 1724.
- Nichols: Exper. immunity in syphilis and yaws. Americ. journ. of trop. med. Vol. 6, p. 429. 1925.
- Nicole and Steel: Acquired immunity to malaria. Journ. of trop. med. a. hyg. Vol. 28, p. 428. 1925 and Vol. 29, p. 48. 1926.
- Nicolle et Anderson: Fièvre recurrense transmise par ornithodoras et par poux. Arch. de l'inst. Pasteur. Tom. 15, p. 197. 1926.
- Nicolle et Lebailly: Spirochète de l'ictère infectieux. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 81, p. 1143. 1918.
- Nocard et Motas: Piroplasmose canine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tom. 16, p. 257. 1902.

- Noguchi: Cultural conditions of *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Journ. of exp. med. Vol. 27, p. 593. 1918.
- Immunological studies on *leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. Vol. 31, p. 135. 1920.
- Serumtreatment, *leptospira icteroides*. Journ. of exp. med. Vol. 31, p. 159. 1920.
- Noguchi and Tilden: Comparative studies of Herpetomonads and Leishmanias. Journ. of exp. med. Vol. 44, p. 307 a. 327. 1926.
- Nothhaas: Reinfektionsversuche an syphilitischen Kaninchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 3, S. 102.
- Salvarsanresistente Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 18.
- Nuttall and Hadwen: Drug treatment in canine piroplasmosis — and piroplasmosis in cattle. Parasitology. Vol. 2, p. 156 a. 236. 1909.
- Oehler: Über die Gewinnung reiner Trypanosomenstämme durch Einzelübertragung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 67, S. 569 bis 571. 1913.
- Papamarku: Wirkung chemotherapeutischer Stoffe auf Spirochäten und Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. 1927.
- Pearce and Brown: On the generalisation of *treponema pallidum* in the rabbit following local inventilation. On the produktion of generalised syphilis. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 17, p. 164 a. 167. 1920.
- — Relation of *treponema pallidum* to lymphoid tissues. Journ. of exp. med. Vol. 35, p. 39. 1922.
- Pettit: Sérothérapie des spirochetoses icterohémorragiques. Progr. méd. 1926. p. 279.
- Plaut: Sonderstellung des Nervensystems zur Spirochäteninfektion. Münch. med. Wochenschrift. 1926. S. 1552.
- Plehn: Immunisierung gegen Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 30, S. 18. 1926.
- Prigge: Beziehungen der Immunität zur Persistenz der Spirochäten. Dtsch. med. Wochenschrift. 1926. S. 356.
- Experimentelle Recurrensinfektion des Kaninchens. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 106, S. 552. 1926.
- Experimentelle Grundlagen der Lehre von der Syphilisimmunität. Handbuch Kolle-Kraus-Uhlenhuth. Bd. 7, S. 197. 1927.
- Experimentelle Syphilisforschung. Med. Klinik. Bd. 22, S. 1381. 1926.
- Prigge und Rothermund: Symptomlose Syphilisinfektion. Dermatol. Zeitschr. Bd. 58, S. 169. 1927.
- Querqué: Etat des ferments, typhus recurrent. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 23, p. 617. 1925.
- Reiter: Bedeutung der stummen Infektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1102.
- Stumme Infektion. Recurrensspirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1400.
- Stumme Infektion. Weilsche Krankheit und Nagana. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 445.
- Wiederinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92, S. 534. 1924.
- Rieckenberg: Eine neue Immunitätsreaktion bei experimenteller Trypanosomeninfektion — die Blutplättchenprobe. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 26, S. 53. 1907.
- Ritz: Rezidive bei experimenteller Trypanosomiasis. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 27, S. 1355 und Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 20, S. 397. 1916.
- Roaf: Wassermannreaction in relapsing fever. Brit. journ. of exp. pathol. Vol. 3, p. 59. 1922.
- Robinson: Serological investigations — with trypanosomes. 11. a. 12. Rep. of the Director of veter. education a. Res. Union of South Africa. 1926. p. 9.
- Rosenbusch und Gonzales: Beitrag zum Studium der Tristeza. Arch. f. Protistenkunde. Bd. 50, S. 443—485. 1925.
- Rosenthal: Die trypanociden Stoffe des menschlichen Serums. Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 1657. 1924.
- Ruge: Einfluß hochfieberhafter Infektionskrankheiten auf den Syphilisverlauf. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 20.

- Sachs und Georgi: Ausflockung des Liquor cerebrospinalis durch cholesterinisierte Extrakte. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie. Frankfurt 1919. H. 6, S. 27.
- Sachs, A. Klopstock und Weil: Entstehung der syphilitischen Blutveränderungen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 589. 1925.
- Schern: Pathogenese der Trypanosomiasen. Dtsch. med. Wochenschr. 1927. S. 106.
- Schilling: 2. Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 31, S. 452. 1902.
- Schilling, C.: Chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 1 u. 525. 1909.
- Schilling und Friedrich: Immunität bei *Pirosoma canis*. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 14, S. 706. 1912.
- Schilling und Hackenthal: Neue Reaktionen an mit Tub. infizierten Meerschweinchen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 57, S. 777. 1926.
- Schilling und Hoeßlin: Trypanosomeninfektion und Komplementbindung. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1422.
- Schilling und Neumann: Verteilung des Arsens. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16, S. 101. 1912.
- Schilling und Rondoni: Trypanosomentoxine und Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 651. 1913.
- Schloßberger und Prigge: Recurrensinfektion syphilitischer und frambösiekranker Kaninchen. Med. Klinik. Bd. 22, S. 1227. 1926.
- Schmidt-Ott: Lokal- und Allgemeininfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, H. 2. 1927.
- Schöbl and Ramirez: Globulin precipitation reaction in yaws. Philippine journ. of science. Vol. 30, p. 483. 1926.
- Schreus und Weisbecker: Sterilisierende Wirkung von Salvarsan auf die Recurrensinfektion der Maus. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 52, S. 1902. 1926.
- Schubert und Böing: Weg der Infektion bei Trypanosomenkrankungen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 57, S. 785. 1926.
- Schüffner: Frambösie und Wassermannsche Reaktion. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Festband. 1911. S. 350.
- Spirochäten bei Schwarzwasserfieber. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 58, S. 1. 1918.
- Leptospirose der Ratten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, Beihefte, S. 333. 1925.
- Wassermannsche Reaktion bei *Ulcus tropicum*. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 72, S. 362. 1912.
- Schüffner und Mochtar: Agglutination und Lysis bei Leptospirenstämmen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 101, S. 405. 1927.
- Schüffner, Mochtar, Sjoel Prochoeman und Honig: Ätiologie des Gelbfiebers. Festschrift f. Nocht. Hamburg: Friedrichsen 1927. S. 500.
- Sellards: Pfeifferreaction in Yellow fever. Americ. journ. of trop. med. Vol. 7, p. 71. 1927.
- Sellards and Goodpasture: Immunity in yaws. Philippine journ. of science. Vol. 22, p. 233. 1923.
- Sellards, Lacy and Schöbl: Superinfection in yaws. Philippine journ. of science. Vol. 30, p. 463. 1926.
- Sergent et Donatien: *Trypanosoma marocanum*; épreuve des reinoculations croisées. Arch. inst. Pasteur d'Algérie. Tom. 2, p. 158. 1924.
- Sergent, Parrot et Donatien: „Immuniser“ et „prémunir“. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 17, p. 37. 1924.
- Shiga, Akira: Spir. pseudoictero et Erreger der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 40, S. 148. 1924.
- Steiner und Schauder: Spirochätenpersistenz im Zentralnervensystem. Klin. Wochenschrift. 1925. S. 2288.
- Steiner und Steinfeld: Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 2, S. 1995.
- — Zweitimpfung und Immunität bei experimenteller Recurrens. Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 499. 1926.

- Stempel und Armuzzi: Beziehungen der Recurrens Spirochäte zum Gewebe. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 5.
- — Immunitätsstudien bei experimentellem Rückfallfieber der Maus. *Klin. Wochenschr.* 1927. Nr. 2.
- — Superinfektion bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 2, S. 1134.
- Stühmer: Primäraffektbildung bei Trypanosomenkaninchen. *Arch. f. Dermatol. und Syphilis.* Bd. 145, S. 254. 1924.
- Trypanosomenerkrankung des Kaninchens. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* Bd. 152, S. 738. 1926.
- Taliaferro: Infection and resistance in bird malaria. *Americ. Journ. of Hyg.* Vol. 5, p. 742. 1925.
- Zone phenomena in trypanolysis. *Journ. of prevent. med.* Vol. 1, p. 85. 1926.
- Taoka: Serological studies of exper. protozoan disease. *Japan. med. world.* Vol. 4, p. 111. 1924.
- Teichmann: Gift der Sarkosporidien. *Arch. f. Protistenkunde.* Bd. 20, S. 97. 1910.
- Teichmann und Braun: Sarkosporidiotoxin. *Arch. f. Protistenkunde.* Bd. 22, S. 381. 1911.
- Thomson and Robertson: Variations of laboratory strains of *Tryp. gambiense* and *rhodesiense*. *Journ. of trop. med.* Vol. 29, p. 403. 1926.
- Timmermann: Serumbehandlung bij de ziekte van Weil. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* Bd. 71, S. 1572. 1927.
- Tomaszewski: Superinfektion bei der Syphilis der Kaninchen. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 31, S. 1447.
- Tomioka: Immunität bei Recurrens. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 92, S. 41. 1924.
- Trautmann: Combinaison du spirille de la Tick fever et — trypanosomiasis. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tom. 21, p. 808. 1907.
- Troisier et Rimé: Serodiagnostic, spirochétose ictéro-hémorrh. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris.* Tom. 48, p. 912. 1924.
- Uhlenhuth: *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 20, S. 540. 1926.
- Uhlenhuth und Fromme: Ätiologie der Weilschen Krankheit. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 25, S. 317. 1916.
- Uhlenhuth und Großmann: Ansteckende Gelbsucht, Typenfrage. *Klin. Wochenschr.* 1926. S. 1113 u. 1163.
- — Chemotherapeutische Ausheilung der Kaninchensyphilis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. S. 265.
- — Das Haften der intravenösen Infektion bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens. *Med. Klinik.* Bd. 1, S. 217. 1926.
- — Latente Infektion bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens. *Klin. Wochenschrift.* 1927. Nr. 7.
- — Typenfrage der *Spirochaeta icterogenes*. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 97, S. 73. 1926.
- Uhlenhuth und Hermann: Umwandlung der *Spirochaeta pseudoicterogenes*. *Med. Klinik.* 1927. Nr. 16.
- Uhlenhuth und Mulzer: Experimentelle Kaninchen- und Affensyphilis. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1910. S. 4 u. 25; 1911. S. 653 u. 812.
- Uhlenhuth und Zuelzer: Biologische und immunisatorische Beziehungen der *Spirochaeta icterogenes* zu *Spirochaeta pseudoicterogenes*. *Klin. Wochenschr.* 1922. S. 2124.
- Villela und Bicalho: Diagnostico da molestia de Chagas. *Mem. do inst. Oswaldo Cruz.* Vol. 16, p. 13. 1923.
- Voegtlin and Dyrer: Reinoculation as a criterion of cure in exp. syphilis. *Public health reports.* Vol. 40, p. 2511. 1925.
- Voegtlin, Dyer and Miller: Drug-resistance of trypanosomes. *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* Vol. 23, p. 55. 1924.
- Vonkennel: Wismutbehandlung zwischen den Fieberattacken der Impfmalaria. *Münch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 64.
- Wagener and Koch: Biological relationship of *Leishmania* and *Herpetomonads*. *Univ. of California publ. in psychol.* Vol. 28, p. 365. 1926.

- Weichbrodt: Beeinflussung der Inkubationszeit bei Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1949.
- Werbitzki: Blepharoplastlose Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 53, S. 303. 1910.
- Wethmar: Blutgruppen und Impfmalaria. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 41.
- Wilmanns und Steiner: Syphilis und Metasyphilis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 101. 1927.
- Worms: Erscheinungslos verlaufende experimentelle Syphilisinfection bei Kaninchen und Affen. Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 785.
- „Originäre“ und „experimentelle“ Kaninchensyphilis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 99, S. 313. 1923.
- Würz: Fieberbehandlung der Paralyse. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 57, S. 217. 1927.
- Yorke: Malaria, treatment of general paralysis. Transact. roy. soc. trop. med. Vol. 19, p. 108. 1925.
- Yorke and Macfie: Malaria. Transact. roy. soc. trop. med. Vol. 18, p. 13. 1924.
- Ziemann: Malaria und Moskitos an der afrikanischen Westküste. Dtsch. med. Wochenschr. 1900. S. 753.
- Zinsser, Hopkins and Gilbert: Spirochaeticidal antibodies against *treponema pall.* Journ. exp. med. Vol. 23, p. 323. 1916.

#### Nachtrag während der Korrektur:

Plaut (Klin. Wochenschr. 1928. S. 302) hat gezeigt, daß die Extirpation der Milz die im Gehirn von Rekurrensratten latent vorhandenen Spirochäten nicht mobilisiert.

Derselbe Autor (Dtsch. med. Wochenschr. 1928. S. 424) hat Paralytiker, die vor Jahren (bis zu 6) mit Rekurrens behandelt worden waren, zu reinfizieren versucht, hat aber nur bei 2 Fällen (nach 5 bzw. 8 Jahren) wieder Anfälle mit Spirochäten im Blute auslösen können. Wesentlich aber ist, daß bei einigen Fällen schon 5 Monate nach der Impfung parasiticide Antikörper nicht mehr nachweisbar waren, die Patienten aber trotzdem nicht reinfiziert werden konnten. Die Immunität ist also nicht durch den Antikörpergehalt des Blutes bedingt; ob latente Spirochätenherde im Gehirn eine Rolle spielen, konnte nicht festgestellt werden. Jedenfalls ist diese Beobachtung sehr beachtlich und wird weiter verfolgt werden müssen; vielleicht liefern uns gerade diese Infektionen das Material, um zu einer neuen Auffassung über Immunität zu gelangen.

# IV. Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten.

Von

Edwin W. Schultz-Stanford-University, U. S. A.<sup>1</sup>.

## Inhalt.

	Seite
Einleitung . . . . .	184
I. Die antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen . . . . .	190
Der komplementbindende Antikörper S. 190. — Der präcipitierende Antikörper S. 194. — Der inaktivierende Antikörper S. 194.	
II. Die antigenen Eigenschaften des Vaccine- und Variola-Virus . . . . .	196
Der komplementbindende Antikörper S. 196. — Der präcipitierende Antikörper S. 201. — Der virulicide Antikörper S. 203.	
III. Die antigenen Eigenschaften des Schafpocken-Virus . . . . .	206
IV. Die antigenen Eigenschaften des Geflügelpocken-Virus . . . . .	206
V. Die antigenen Eigenschaften des Lyssa-Virus . . . . .	207
Der komplementbindende Antikörper S. 207. — Der präcipitierende Antikörper S. 209. — Der rabicide Antikörper S. 210.	
VI. Die antigenen Eigenschaften des Herpes-Encephalitis-Virus . . . . .	212
Der komplementbindende Antikörper S. 212. — Der präcipitierende Antikörper S. 213. — Der virulicide Antikörper S. 213.	
VII. Die antigenen Eigenschaften des Herpes-Zoster und des Varicella-Virus . . . . .	213
VIII. Die antigenen Eigenschaften des Polimyelitis-Virus . . . . .	214
Der komplementbindende Antikörper S. 214. — Der präcipitierende Antikörper S. 216. — Der virulicide Antikörper S. 216.	
IX. Die antigenen Eigenschaften verschiedener anderer filtrierbarer Virusarten . . . . .	217
Schlußbemerkungen . . . . .	218
Literatur . . . . .	219

## Einleitung.

Nur mit Zögern folgte der Schreiber dieser Zeilen einer Aufforderung, einem europäischen Forum ein Übersichtsreferat über ein Wissensgebiet vorzulegen, welches hauptsächlich in den Laboratorien der alten Welt bearbeitet worden ist. Ein solches Unterfangen entbehrte jedoch nicht eines besonderen Interesses und speziellen Anreizes für den Verfasser. Von Zeit zu Zeit erscheint es angebracht, sich über die im Laufe der Jahre angesammelten Beobachtungen Rechenschaft abzulegen und somit die wirklichen Tatsachen in schärferes Relief zu bringen. Neue Ergebnisse und neuere Anschauungen, in ihrer Bedeutung sorgfältig abgewogen gegenüber dem gegenwärtigen Tatbestand, können zum Auffinden allgemein gültiger Gesetzmäßigkeiten führen, die sich

<sup>1</sup> Der Verfasser ist seinem Kollegen, Herrn Dr. Claus W. Jungeblut, zu Dank verpflichtet für die wohlgelungene Übersetzung des englischen Manuskripts.



sonst der Aufmerksamkeit entziehen. Nur die sorgfältigste Analyse des vorhandenen Materials kann uns jedoch veranlassen, den Boden der durch langjährige Tradition gesicherten Anschauungen zu verlassen, Anschauungen, welche mit neueren experimentellen Resultaten in Widerspruch stehen.

Das Studium der antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten legt den Schluß nahe, daß die Zeit gekommen ist für eine Revision unserer Begriffe von den grundlegenden physikalischen und antigenen Eigenschaften dieser Infektionserreger. Neuere Forschungen auf diesem Gebiet rollen die Frage auf, ob weiterhin eine Berechtigung zu der Annahme besteht, daß Immunisierung mit den ultravisiblen Virusarten notwendigerweise den gleichen Typ von Antikörperbildung bedingt wie die parenterale Einführung antigener Substanzen von komplexerer Struktur in den Tierkörper. Verlaufen die Immunitätsreaktionen der filtrierbaren Vira etwa nach einem Modus, der sich weitgehend und prinzipiell von dem unterscheidet, den wir im Falle der Bakterien und artfremden Eiweißkörper im allgemeinen zu sehen gewohnt sind?

Zinßer (1915) hat die antigenen Substanzen in zwei allgemeine Gruppen eingeteilt. Nach seiner Definition umfaßt die eine Gruppe „alle jene Substanzen bakterieller, tierischer oder pflanzlicher Herkunft, welche nach Injektion in den Tierkörper das Auftreten von spezifischen, neutralisierenden oder antitoxischen Qualitäten im Blute des vorbehandelten Tieres hervorrufen. Solche Substanzen sind die Exotoxine, die Schlangengifte, einige hochwirksame vegetabilische Gifte und eine Anzahl von proteolytischen und anderen Fermenten. Sie sind alle hochwirksame Substanzen, einige stark toxisch für den lebenden Organismus, andere echte Enzyme oder Fermente. Letzten Endes gehören wohl alle diese Körper in die allgemeine Klasse der Enzyme. Die Anzahl solcher Substanzen ist begrenzt. Die Reaktion, die sie im Tierkörper veranlassen, scheint auf die spezifische Neutralisierung ihrer entsprechenden Wirksamkeit gerichtet zu sein; diese Reaktion ist so einzigartig und verschieden von der durch andere Antigene hervorgerufenen, daß es angezeigt wäre, sie mit einem besonderen Ausdruck, wie „Antitoxinogene“ zu bezeichnen, und ihnen als solchen einen getrennten Platz einzuräumen. Unter der zweiten Gruppe faßt Zinßer „alle Eiweißkörper zusammen, welche unwirksam sind und weder toxische noch fermentähnliche Eigenschaften zeigen“. Ihre parenterale Einführung in den Tierkörper ist von einer Reaktion gefolgt, die sich wesentlich von derjenigen der Antitoxine unterscheidet, und welche — soweit wir ergründen können — im wesentlichen auf die Assimilierung oder Entfernung des infektiösen Materials abgestimmt ist.“ Nach Zinßers Ansicht sind die Antikörper, die dieser Gruppe von Antigenen ihre Entstehung verdanken (Cytolysine, Agglutinine und Präcipitine), untereinander identisch in ihrer Struktur und in ihrer Bedeutung. In diesem Zusammenhang interessiert uns weniger das Problem der Identität der von dieser zweiten Gruppe von Antigenen hervorgerufenen Antikörper unter sich [Zinßer (1923)], als vielmehr die Frage, ob die beiden allgemeinen Kategorien von Antikörpern, deren Bildung durch die entsprechenden Kategorien von Antigenen veranlaßt wird, in Wirklichkeit deutlich unterscheidbar sind. Ein solcher Gesichtspunkt wäre schwer zu vereinbaren mit der bereits von Calmette und Massol (1909) und später ausführlicher von Ramon (1923) und anderen Autoren beschriebenen Flockung, die beim Mischen entsprechender Mengen von Toxin und Antitoxin *in vitro* auftritt. Ramon speziell

hat bekanntlich gezeigt, daß unter gewissen experimentellen Bedingungen der Kontakt zwischen Diphtherietoxin und Antitoxin in neutralen Gemischen zur Entstehung eines flockigen Niederschlages führt, welcher sowohl Toxin wie Antitoxin in gebundener Form einschließt. In der Erfahrung vieler Autoren besteht ein weitgehender Parallelismus zwischen dem antitoxischen Gehalt eines Antidiphtherieserums, gemessen mit der Ehrlichschen Standardisierungsmethode in Meerschweinchen, und dem Ergebnis dieser Flockungsreaktion *in vitro*. Diese Versuche sind inzwischen auf andere Toxine und Antitoxine ausgedehnt worden, wobei analoge Beobachtungen gemacht wurden. Neuerdings jedoch sind Zweifel an der Toxin-Antitoxinnatur der Ramonschen Flockung laut geworden. So haben Kraus, Löwenstein und Bächer (1924), Weinberg, Pravot und Goy (1924), Maloney und Weld (1925), Bronfenbrenner und Reichert (1926), Eagles (1927), Jungeblut (1928) und andere Autoren gefunden, daß experimentelle Bedingungen geschaffen werden können, bei denen kein Parallelismus zwischen der Flockung einerseits und dem Gehalt an Toxin im Antigen oder dem Gehalt an Antitoxin im Immunserum besteht. Eisler und Kovacs (1926) haben fernerhin darauf aufmerksam gemacht, daß sowohl Toxin wie Antitoxin möglicherweise an den Niederschlag adsorbiert werden, welcher Vorgang das Fehlen dieser beiden Komponenten in der freien Flüssigkeit erklären würde. Die Vermutung erscheint darum angebracht, daß die Flockung im wesentlichen auf einer Reaktion zwischen bakteriellem Präcipitinogen — durch Autolyse freigewordenes Bakterieneiweiß — und dem Präcipitin im antitoxischen Immunserum beruht. Die von Descamps (1926) und Zöller und Descamps (1926) berichteten Komplementbindungsversuche an mit Tetanus- und Diphtherieanatoxin immunisierten Personen basieren wahrscheinlich auf einem analogen Mechanismus. Anscheinend verläuft die Kurve der Antitoxine mehr oder weniger parallel zu dem Titer an Präcipitinen und komplementbindenden Antikörpern. Ähnliche Verhältnisse bestehen offenbar hinsichtlich der Beziehung des Agglutinintiters zu dem allgemeinen Immunisierungserfolg, welcher ersterer bekanntlich öfters als Index der erreichten Immunität dient, z. B. im Falle der Standardisierung des Antimeningokokkenserums, ohne daß die Agglutinine als Träger der Schutzwirkung angesprochen werden können. Somit erscheint es zum mindesten nicht definitiv bewiesen, daß die Neutralisierung von Toxin und Antitoxin zur Bildung eines makroskopischen Niederschlages führt. Ebenso ist kein eindeutiger Beweis dafür erbracht worden, daß die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin zu der Verankerung von Komplement führt [Schürmann und Sonntag (1911)]. Beobachtungen in dieser Hinsicht sind zwar von Nicolle und seinen Mitarbeitern (1908, 1920, 1922), Armand-Delille (1908), Friedberger (1910), Bertarelli (1913) und letzthin von Jermoljewa (1927) gemacht worden; es muß jedoch betont werden, daß solche Ergebnisse nicht als beweisend angesehen werden können, wofern nicht die Möglichkeit einer Beteiligung begleitender Eiweißstoffe mit ihren entsprechenden Antikörpern in der betreffenden Reaktion einwandfrei eliminiert worden ist. Speziell die von Jermoljewa mit Destillaten von verschiedenen toxischen Bakterienkulturen erhaltenen Resultate können nicht näher bewertet werden, da der betreffende Autor keinerlei Anhaltspunkte darüber angibt, welche Vorsichtsmaßregeln während der Destillation getroffen wurden, um den Transport kleinster Partikelchen von Bakterieneiweiß aus dem Kulturfiltrat in das Destillat zu

verhindern. In einem anderen Zusammenhang ist letzthin von Belonowsky (1927) die Ansicht vertreten worden, daß Komplement an dem Zustandekommen der Toxin-Antitoxinreaktion beteiligt sein könnte. Dieser Autor berichtete, daß die Antilabeigenschaft des Pferdeserums durch Inaktivieren vermindert wird, und fernerhin, daß diese Eigenschaft durch den Zusatz kleiner Mengen von Komplement in Form von frischem Meerschweinchenserum wiederhergestellt werden kann. Belonowsky gibt nicht an, daß das Meerschweinchenserum frei von Antilab war. Nach Waksman und Davison (1926) ist Antilab im Blutserum verschiedener Tierarten anwesend. Ebenso vermischen wir eine Angabe Belonowskys über den Einfluß der Erhitzung auf das Antilab an sich. Im Falle, daß das letztere ein echter Antikörper wäre, besteht die Möglichkeit, daß eine wesentliche Abschwächung bereits bei Temperaturen beginnt, die noch unterhalb der zur vollständigen Inaktivierung nötigen Erhitzung liegt. Außerdem sind wir ja keineswegs sicher, daß sich Antifermente tatsächlich wie echte Antikörper im eigentlichen Sinne des Wortes verhalten [Jobling und Petersen (1914) u. a.]. Dean (1927) hat in jüngeren Studien über Komplementbindung bei Mischung von Toxin und Antitoxin sich konservativer ausgedrückt. Obwohl er Komplementbindung in solchen Mischungen beobachtete, welche eigentümlicherweise mit den für die Flockung optimalen Proportionen parallel verlief, so betrachtet er diese Tatsache doch nicht als Beweis dafür, daß die Komplementbindung auf einer Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin beruhte. Er macht vielmehr darauf aufmerksam, daß diese Bindung möglicherweise von einer Reaktion anderer Antigene mit ihren homologen Antikörpern abhängt, wobei er ausdrücklich hinzufügt, daß es außergewöhnlich wäre, wenn die filtrierte Bouillonkultur des Diphtheriebacillus nur ein einziges Antigen, nämlich das Toxin, enthielte.“

Wenn wir die oben angeführte Theorie Zinbers als in der Hauptsache korrekt anerkennen und noch hinzufügen, daß bereits Pick (1912) von Toxinen als „monovalenten Antigenen“ gesprochen hat, so führt uns der Ausbau dieses Gedankenganges zu der Fragestellung: Gehören die ultravisiblen Virusarten in die erste oder zweite Gruppe der Antigene? Die in der Literatur niedergelegte Anschauung ist im allgemeinen, daß die ultravisiblen Vira mit den Bakterien und artfremden Eiweißstoffen in die zweite Gruppe zu plazieren sind. Agglutinations- und Präcipitationserscheinungen, sowie Komplementbindung mit solchen Antigenen sind oft beschrieben worden. Die viruliciden Antikörper sind ferner vielfach als zum Typus der Bakteriolyse gehörend hingestellt worden. Die mit der Komplementbindungsmethode und der Präcipitinreaktion gefundenen Resultate sind jedoch aus näher zu erörternden Gründen nicht geeignet, eine solche Anschauung zu stützen. Eine kritische Übersicht der einschlägigen Literatur legt im Gegenteil die Vermutung nahe, daß die ultravisiblen Virusarten in Wirklichkeit unter die erste, Toxine und Fermente umfassende, Gruppe von Antigenen einzuordnen sind. Eine solche Annahme wird ferner gestützt durch jüngere Studien mittels Ultrafiltration an der Hand einiger fraglicher Virusarten. So haben Levaditi und Nicolaou (1923) bereits auf die physikalische Ähnlichkeit zwischen gewissen filtrierbaren Vira einerseits und Fermenten und bakteriellen Toxinen andererseits hingedeutet. Aus solchen Erwägungen folgt nicht notwendigerweise der Schluß, daß die ultravisiblen Vira tatsächlich mit Toxinen oder Fermenten qualitativ identisch sind, sondern nur die Feststellung, daß sie in antigenen

Hinsicht wegen ihrer Dimension und vielleicht wegen gewissen chemischen Eigentümlichkeiten Ähnlichkeiten mit den genannten Körpern aufweisen.

Um ein klares Bild zu erhalten, ist es wichtig, eine nähere Begriffsbestimmung des Ausdruckes „ultravisible Virusarten“ vorzunehmen. Offenbar gehören nicht alle filterpassierenden Virusarten hierher, denn es ist einleuchtend, daß Filtrierbarkeit nur ein relatives Attribut ist, welches wir nach Gutdünken innerhalb weiter Grenzen zu variieren und näher zu bestimmen imstande sind. Wie z. B. letzthin von Mudd und seinen Mitarbeitern (1923—1924), sowie besonders von Krämer (1926, 1927) betont wurde, ist es möglich, deutlich sichtbare Organismen durch Filter von einer gewissen Porosität zu filtrieren, die unter gegebenen Umständen viel kleinere Vira zurückhalten. In Anbetracht der Beschreibung unsichtbarer Formen von sichtbaren Bakterien [umfassendes Referat von Hauduroy (1927)] und der von einigen Autoren supponierten Möglichkeit, daß die sogenannten Zelleinschlüsse sichtbare Formen von unsichtbaren Viren darstellen, könnte es als hinfällig erscheinen, dem Ausdruck „ultravisible Vira“ mehr Bedeutung zuzuerkennen, als dem Ausdruck „filtrierbare Vira“. Die erstere Bezeichnung erlaubt uns jedoch ohne weiteres aus diesem Gesichtskreis gewisse filterpassierende Vira auszuschalten, wie z. B. den Erreger der Pleuropneumonie des Rindes und kleine Bakterien sowie Spirochäten, welche, wie Rivers (1927) letzthin ausgeführt hat, füglich anderweitig klassifiziert werden sollten. Obwohl es schwer ist, eine willkürliche Begrenzung vorzunehmen, so interessieren uns hier hauptsächlich jene Vira, die — wie aus Ultrafiltrationsversuchen oder aus andersartigen Versuchen hervorgeht — deutlich unterhalb der mikroskopischen Sichtbarkeit liegen.

Obwohl die von verschiedenen Autoren unternommenen Ultrafiltrationsversuche an ultravisiblen Virusarten nicht immer zu übereinstimmenden Ergebnissen geführt haben, so liefern sie immerhin gewisse Anhaltspunkte über die ungefähren Größenverhältnisse in diesem Gebiete. Die ersten Messungen dieser Art wurden anscheinend veranlaßt durch Studien über die Natur des Bakteriophagen, welche letzteren der Autor dieser Zeilen in dieses Referat mit eingeschlossen hat, ohne damit etwas aussagen zu wollen über den Streit von der Belebtheit oder Unbelebtheit des lytischen Prinzips. Nach Dörr (1923) erstreckt sich die gleiche Fragestellung möglicherweise auch auf die anderen ultravisiblen Virusarten. Mit dieser Möglichkeit vor Augen und aus anderen guten Gründen [Vaughan (1927)], deren Erörterung hier zu weit führen würde, wurde der Bakteriophage in diesem Zusammenhang mit den Ultravira abgehandelt. Gibt uns doch die Literatur über die antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen viele wertvolle Winke, die von Bedeutung werden können für das entsprechende Studium der ultravisiblen Vira.

Obwohl die durch Ultrafiltration gewonnenen Größenbestimmungen des Bakteriophagen untereinander zwischen mehr als  $35 \mu\mu$  und weniger als  $1 \mu\mu$  variieren, so liefern uns doch die gemachten Beobachtungen eine ungefähre Vorstellung über seine Größe. Die Mehrzahl der Schätzungen scheint jedoch eher für kleinere als größere Dimensionen zu sprechen. Zu berücksichtigen ist bei einer Verwertung der genannten Befunde, daß die Variationen einerseits wohl auf die Anwendung wechselnder Methoden zurückzuführen sind, andererseits, daß der Bakteriophage möglicherweise an Kolloide von wechselnder Molekulargröße in verschiedener Weise adsorbiert wird. Eine wiederholte Ultrafiltration

durch Filter mit kleineren Poren könnte, wie von Eliava und Suarez (1927) betont wurde, diesen Punkt weiter klären. Man kann sich im allgemeinen der Ansicht nicht verschließen, daß die vorliegenden Größenbestimmungen des Bakteriophagen mit den Schätzungen der Molekulargröße der Fermente und Toxine übereinstimmen. Obwohl Vergleiche nur auf Grund der Größenverhältnisse ausgestellt werden können, so machen sie es immerhin wahrscheinlich, daß diese Substanzen zu einer Gruppe niedrigorganisierter, eiweißähnlicher Körper gehören, deren antigene Eigenschaften eben wegen diesen Eigentümlichkeiten mehr limitiert und mehr spezialisiert sind.

D'Herelle (1918) zog aus Filtrationsversuchen von Kulturlysaten durch Collodiumsäckchen den Schluß, daß der Bakteriophage in Größe ungefähr der Teilchengröße des Serumglobulins gleichkam, während Prausnitz's (1922) Versuche mit de Haen-Filtern den Bakteriophagen der Molekulargröße von Collargol gleichstellen ( $20 \mu\mu$ ). Biernond (1924) kam mit Bechhold-Filtern zu ungefähr den gleichen Ergebnissen und von Angerer (1924) schätzt die Größe des Bakteriophagen aus Bestimmungen mit der Refraktionsmethode auf ungefähr  $30 \mu\mu$ . Andererseits geht aus Versuchen von Stassano und Beaufort (1925) hervor, daß Filter, die Strychninnitrat zurückhielten, den Bakteriophagen passieren ließen, woraus die Autoren auf eine Größe von unter  $1 \mu\mu$  schließen. Bechhold und Villa (1926) wiederum entnehmen aus ihren Versuchen, in denen sie Bakteriophagen mit ihrem Vergoldungsverfahren behandelten, daß der Bakteriophage seiner Größe nach ein wenig oberhalb der kleinsten Teilchengröße von Collargol liege, welche sie augenscheinlich mit etwa  $35 \mu\mu$  angeben. Wollman und Suarez (1927) fanden bei Anwendung der Bechhold'schen Ultrafiltrationsmethode, daß der Bakteriophage mit Leichtigkeit 7%ige essigsäure Colloidionmembranen passierte, welche ihrerseits Hämoglobin und Serumalbumin zurückhielten. Hieraus ergibt sich wiederum eine Größe von etwas unter  $20 \mu\mu$  für den Bakteriophagen. Eliava und Suarez (1927), die nach der gleichen Methode arbeiteten, kamen zu der Vermutung, daß der Bakteriophage  $5 \mu\mu$  in Größe nicht übersteige. Die Ergebnisse von Zinßer und Tang (1927) hingegen plazieren den Bakteriophagen wiederum zwischen  $20$  und  $100 \mu\mu$ .

Ultrafiltrationsversuche mit anderen Virusarten sind in verhältnismäßig geringem Umfange ausgeführt worden; die soweit mitgeteilten Beobachtungen scheinen jedoch dafür zu sprechen, daß wenigstens einige von ihnen in den gleichen Größenbereich fallen, wie der Bakteriophage, d. h. zwischen  $35 \mu\mu$  und  $100 \mu\mu$ , während andere in ihrer Größe offenbar unterhalb derjenigen von Serumalbumin ( $20 \mu\mu$ ) stehen.

Levaditi und Nicolau (1923) z. B. fanden, daß Kolloidionmembranen, welche Albumin, Komplement, hämolytischen Amboceptor, Trypsin, Tetanus- und Diphtherietoxin mehr oder weniger vollständig zurückhielten, den Bakteriophagen, sowie die Vira von Neurovaccinia, Herpes, Encephalitis und Lyssa in wechselndem Grade passieren ließen. Mit Filtraten von Neurovaccinia wurden positive Resultate im Tierversuch viel häufiger erhalten als mit Lyssafiltraten, eine Tatsache, welche die Autoren auf die größere Virulenz des Neurovaccinevirus zurückführen, welches noch in einer Verdünnung von  $1 : 500\,000$  bei Kaninchen tödliche Encephalitis hervorrief. Die erwähnten Arbeiten von Levaditi und Nicolau lassen allerdings auf äußerst niedrige Dimensionen der betreffenden Virusarten schließen und sind daher von nicht geringem Interesse. In gewissem Gegensatz zu den Arbeiten der französischen Autoren stehen die Angaben von Zinßer und Tang (1927), welche in ihren Ultrafiltrationsversuchen mittels der Bechhold-Methode fanden, daß nicht nur der Bakteriophage, sondern auch das Rous sarcoma-Virus und Herpesvirus größer als die Teilchengröße von Casein oder Collargol und kleiner als diejenige von Arsentrisulfid waren. Aus diesen Versuchen, bei denen besonders auf das Vermeiden eines hohen Druckes bei der Filtration geachtet wurde, ergaben sich Schätzungen für die betreffenden Vira von zwischen  $35$  und  $100 \mu\mu$  Größe. Weitaus größere Dimensionen für das Herpesvirus ergeben sich aus jüngst veröffentlichten Versuchen von Bedson (1927), die jedoch wegen ihrer speziellen Versuchsanordnung nicht ohne weitere Untersuchungen annehmbar sind. Levaditi, Nicolau und Galloway (1926) fanden für das Virus der Maul-

und Klauenseuche, daß es die für die Bestimmung der neurotrophen Vira benutzten Collodionfilter eher noch besser passierte als Neurovaccinia. Nach der Meinung der genannten Autoren stellen die fraglichen ultravisiblen Virusarten lebende Eiweißaggregate von einer Größe dar, die nicht weit von der jener albuminoiden Aggregate entfernt sein kann, welche die Träger der diastatischen Fermentwirkung und der bakteriellen Toxizität sind. Olitzky und Bož (1927) geben fernerhin an, daß das Virus der Maul- und Klauenseuche nach Ultrafiltrationsversuchen eine Größe von zwischen 20 bis 100  $\mu\mu$  haben muß, mit größerer Wahrscheinlichkeit für die erste Ziffer. Andriewsky (1915), der das Virus der Hühnerpest mit Bechhold-Filtern untersuchte, kommt nach Zsigmondys Schätzung von der Größe des Hämoglobinmolekuls zu dem Schluß, daß das betreffende Virus kleiner als 2,3—2,5  $\mu\mu$  sein muß und auch aus den Experimenten von Dörr und Pick (1915), in denen das gleiche Virus zweifache Collodiumhäute passierte, während dreifache Häute an der Grenze der Permeabilität standen, ergeben sich äußerst kleine Dimensionen. Weitere Studien mittels Ultrafiltration auf dem Gebiete der tierischen Vira liegen offenbar nicht vor. Es ist jedoch noch von Interesse, die Resultate von Duggar und Karrer (1923) zu erwähnen, die feststellten, daß die infektiösen Partikelchen der Tabak-Mosaik-Krankheit eine Größe haben, die der Teilchengröße einer 1%igen Hämoglobinlösung gleichkommt. Der hieraus sich ergebende Größenwert ist analog den für den Bakteriophagen und die tierischen ultravisiblen Vira gefundenen Ziffern.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen wollen wir nunmehr zu einer kritischen Übersicht der antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten übergehen, wobei wir auch solche einschließen werden, deren Zugehörigkeit zu dieser Gruppe noch nicht einwandfrei mit Hilfe der Ultrafiltration erwiesen ist (Rinderpest). Andere Vira, über deren Sichtbarmachung noch Zweifel bestehen (Poliomyelitis), sollen gleichfalls aus Gründen der Vollständigkeit berücksichtigt werden. Wir werden diese Übersicht mit den antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen beginnen, um zu illustrieren, wie eine Reihe von sukzessiven Studien nach und nach die bedeutungsvolle Rolle aufgedeckt haben, welche konkotitierende Antigene und ebenso unspezifische Eigenschaften von Tierseren spielen können in der Entstellung der charakteristischen und begrenzten Wirkungsweise eines gegebenen Antigens. Dies trifft besonders zu für Resultate, die mittels der Komplementbindungs- und Präcipitinreaktion erhalten worden sind, in Fällen, in denen der gesuchte Antikörper wahrscheinlich zur Gruppe der Antitoxine oder Antifermente gehören sollte.

## I. Die antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen.

### A. Der komplementbindende Antikörper.

Wie zuerst von Bordet und Ciuca (1921) beschrieben wurde, führt die wiederholte Injektion von durch den Bakteriophagen aufgelösten Bakterienkulturen in den Tierkörper zu der Entstehung eines antilytischen Serums. Diese Beobachtung wurde sogleich bestätigt von d'Herelle und Eliava (1921), Maisin (1921), Wollman und Goldberg (1921), Otto, Munter und Winkler (1922), Bruynoghe und Applemans (1922) u. a. Obwohl die Mehrzahl dieser Arbeiten sich hauptsächlich mit den Beziehungen der verschiedenen Bakteriophagen untereinander beschäftigt haben, so haben doch einzelne bereits die Lösung der Frage nach der Natur des für die Inaktivierung in Betracht kommenden Antikörpers in Angriff genommen.

Es ist ganz natürlich, daß die Komplementbindungsmethode in den Studien über das Wesen des Bakteriophagen vielfach angewandt wurde, da diese Methode bekanntlich eine Feststellung der feinsten Unterschiede im Bau des Eiweiß-

moleküls und die Identifizierung der Lebensäußerungen von Bakterien im allgemeinen ermöglicht. Ein solches Vorgehen folgte der überlieferten Anschauung, daß, im Falle der Bakteriophage ein lebendes Virus wäre, er sich auf Grund einer Antikörperreaktion erkennen lassen müsse. Wäre der Bakteriophage andererseits unbelebt, so wäre wahrscheinlich eine Identifizierung auf Grund einer solchen Reaktion unmöglich. Wir assoziieren gewöhnlich Lebensprozesse mit einem gewissen Minimum von cellulärer Organisation und einer nachweisbaren Quantität von Eiweiß [Vaughan (1927)], obwohl der Grund für eine solche Annahme nicht ohne weiteres klar ist. Man kann sich vorstellen, daß der Ursprung der Lebensprozesse eine Kette von ineinander übergehenden Evolutionen darstellt. Wer könnte endgültig sagen, was Leben ausmacht oder wo es wirklich beginnt? Solche Fragen können selbstverständlich nicht mittels der Komplementbindungsmethode beantwortet werden.

Von Anfang an war es klar, daß die Rolle der gegen die nur unvollständig gelösten Bakterienproteine gebildeten Antikörper in Betracht kommen muß und mannigfache Methoden wurden angewandt, um die Beteiligung dieser antigenen Substanzen mit ihren homologen Antikörpern auszuschließen. In der Absicht, die Einheit verschiedener Bakteriophagen zu beweisen, prüfte d'Herelle (1921) ein gegebenes Antibakteriophagenserum gegen die Kulturlysate anderer Bakterienarten. In diesen Experimenten band ein antishigabakteriophagenserum Komplement nicht nur in Gegenwart des homologen Filtrates, sondern auch mit Bakteriophagen für die Erreger der Pest und Barbone. Diese Resultate überzeugten d'Herelle, daß das gemeinsame Antigen, welches die gekreuzte Reaktion hervorrief, der Bakteriophage sein müßte, weil die Bakterienproteine im zweiten Falle sich von denen unterschieden, die mit dem Shigafiltrat zur Immunisierung des Tieres verwandt wurden; gleichzeitig erachtete er diese Ergebnisse als weiteren Beweis für die Einheit des Bakteriophagen. Bruynoghe und Maisin (1922) zogen die gleichen Schlüsse aus ähnlichen Kreuzversuchen. Diesen Forscher immunisierten zwei Kaninchen, das eine mit einem lytischen Filtrat für Typhusbacillen, das andere mit einem Bakteriophagen für Staphylokokken. Nach vier Injektionen wurden die Seren gegen die entsprechenden Filtrate und gegen Aufschwemmungen der entsprechenden intakten Bakterien geprüft. Das Antiserum für den einen Bakteriophagen band Komplement mit dem lytischen Filtrat des anderen und umgekehrt. Kein gemeinsames Antigen wurde jedoch entdeckt, wenn die beiden Seren kreuzweise gegen die intakten Bacillen geprüft wurden. Andererseits kamen Wollman und Goldberg (1921), die das Problem auf einem anderen Wege zu lösen versuchten, zu keinen definitiven Schlüssen. Sie immunisierten zwei Kaninchen, das eine mit Shigakulturlysaten, das andere mit intakten Shigabacillen. Diese Sera wurden nach einer Erhitzung auf 56 Grad C während einer Stunde bei 37 Grad C mit den Shigabacillen absorbiert und die beiden absorbierten Seren darauf mit drei Antigenen geprüft: 1. durch den Bakteriophagen aufgelöste Shigabacillen, 2. autolytierte Shigakulturen und 3. intakte Shigabacillen. Ihre Resultate schienen anfänglich auf die Anwesenheit eines gemeinsamen Antigens hinzuweisen. Die Tatsache jedoch, daß das antibakterielle Serum die beste Komplementbindung mit dem Kulturlysat, die nächstbeste mit dem Autolysat und die geringste mit der Kultursuspension ergab, wies darauf hin, daß die Bakterien, deren Eiweiß durch den Bakteriophagen am meisten verändert worden waren, das beste

Antigen darstellten. Andererseits konnte Osumi (1924) in ähnlichen Studien keine Anhaltspunkte für eine solche Vermutung finden. Gegenteilige Beobachtungen sind ebenfalls von Arnold und Weiß (1924), Marshall (1925), Flu (1926), Urech und Pache (1926) u. a. mitgeteilt worden. Die letzteren Resultate stehen augenscheinlich im Widerspruch zu den Beobachtungen d'Herelles (1926) über die Rolle des Bakteriophagen in Barbone, bei welcher Krankheit er die durch eine Injektion des Kulturlysates hervorgerufene Schutzwirkung nicht auf die Gegenwart des Bakteriophagen selbst zurückführte, sondern vielmehr auf die antigenen Eigenschaften der hoch dispersen bakteriellen Eiweißstoffe. Diese Ergebnisse sind von solchem Interesse, daß weitere Versuche unternommen werden sollten, um festzustellen, ob eine ähnliche solide Immunität auch in anderen Krankheiten durch Immunisierung mit Kulturlysaten hervorgerufen werden kann, speziell bei solchen Infektionen wie Pest, die noch nicht einer wirklich einwandfreien Vaccinetherapie oder Prophylaxe zugänglich sind. Otto und Winkler (1922) verwandten in ihren Untersuchungen sowohl ein Flexner-Antibakteriophagenserum als ein gewöhnliches antibakterielles Flexner-Serum, welche Seren sie vor und nach Absorption gegen Flexner-Lysate, gegen Flexner-Bacillenemulsion und gegen Extrakte von lebenden und abgetöteten Flexner-Bacillen prüften. Die Autoren schlossen aus den beobachteten Tatsachen, daß, obwohl das antilytische Serum einen komplementierenden antibakteriellen Antikörper enthält, dennoch eine spezifische Komplementbindungsreaktion mit dem antilytischen Serum erhalten werden kann.

Gratia und Jaumain (1922) waren offenbar die ersten, die bezweifelten, daß der Bakteriophage bei diesen Komplementbindungsversuchen wirklich das gemeinsame Antigen darstellt. Obwohl Neutralisierungsversuche mit Antibakteriophagenseren auf eine ausgesprochene Spezifität in dem Inaktivierungsvorgang hindeuteten, so erwiesen sich die Komplementbindungsversuche als unspezifisch. Mehrfach wiederholte Experimente mit jedesmal frisch hergestellten Kulturlysaten von *B. coli* und Staphylokokken, welche sie gegen die entsprechenden Antibakteriophagensera prüften, gaben ihnen zweimal anscheinend spezifische Ausschläge, während sie in den drei anderen Fällen unspezifisch gekreuzte Reaktionen beobachteten, d. h. Bindung sowohl mit dem einen Antigen wie mit dem anderen. Diese unspezifische Bindung trat auch ein im Falle, daß alte Bouillonkulturen verwandt wurden an Stelle der Kulturlysate. Ihr Schluß war daher, daß das gemeinsam reagierende Antigen eine Substanz darstellen müsse, die sich in allen Bakterienarten vorfände und die entweder bei bakteriellen Stoffwechselfvorgängen oder bei ihrer Lyse frei würde. Da Costa Cruz (1922) nahm an, daß diese Substanz in der bei den Bakteriophagenstudien hauptsächlich verwandten Martin-Bouillon vorhanden wäre und dachte dabei an eine unvollständige Pepsinierung der Eiweißstoffe in dem Nährboden.

Bis zu diesem Zeitpunkte suchte man die Ursache der unspezifischen Reaktion ausschließlich in den zur Immunisierung verwandten Filtraten. Im Jahre 1925 jedoch machte Sandersen auf eine eigentümliche Eigenschaft im Kaninchen-serum aufmerksam. Er fand, daß das Normalserum einer Anzahl von Kaninchen, mit nur einer Ausnahme, durchweg die Eigenschaft besaß, mit Bouillon eine Komplementbindung von der gleichen Stärke zu geben wie ein mit Bouillon hergestelltes Immunserum. Das Normalserum von Kälbern, Pferden und Meerschweinchen andererseits zeigte diese Eigenschaft nicht. Ähnliche Resultate



sind letzthin von Flu (1926) mitgeteilt worden, der Normal- und verschiedene Antibakteriophagenkaninchenserum auf Komplementbindung mit einer Anzahl von Lysaten, Bouillon usw. untersuchte. Flu fand ebenfalls, daß ein gewisser Prozentsatz von Normalkaninchensera typische Komplementbindung mit einer Anzahl von Kulturlysaten und Bakterienextrakten, weniger häufig mit Bakterienemulsion, ergab. Fernerhin trat Komplementbindung bei Antibakteriophagenserum nicht nur mit den homologen Filtraten ein, sondern auch mit heterologen Filtraten und ebenfalls mit den Filtraten von alten Bouillonkulturen verschiedener Bakterien. Auf Grund seiner Experimente warnt Flu davor, aus Komplementbindungsversuchen mit Kaninchenserum bei Verwendung der genannten Antigene, sowie von Vaccinelymphe, Absceßteiler und anderen Exsudaten weitgehende Schlüsse zu ziehen. Der Verfasser möchte in obige Warnung noch Gehirnextrakte und vielleicht andere Gewebeextrakte einbeziehen, welche Antigene im Falle, daß das Kaninchen als Prüfungstier benutzt wird, eine besonders kritische Analyse der erhaltenen Resultate notwendig machen. Die Bedeutung dieser Tatsache wird sich in der späteren Besprechung der antigenen Eigenschaften der anderen filtrierbaren Virusarten bemerkbar machen.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß Normalkaninchenserum mit verschiedenen Wassermannantigenen eine positive Komplementbindung ergeben kann. Kolmer und Trist, die im Jahre 1916 ein Referat über die diesbezügliche Literatur gaben, fanden in eigenen Versuchen, daß 5—15% von frischen, aktiven Normalkaninchenserum in Mengen von 0,1 ccm unspezifische Komplementbindung mit Lipoidextrakten zeigten. Wenn Staphylokokken-, Coli- und Typhusbacillenantigene verwandt wurden, stieg der Prozentsatz auf 31—42%, nach Inaktivierung der Seren sogar auf 56—62%. Diese Eigenschaft verhielt sich ziemlich konstant für individuelle Kaninchen. Aus diesen Gründen verlangen Kolmer und Trist eine wiederholte Prüfung der Seren vor Beginn der Immunisierung mit dem später zu benutzenden Antigen und Ausschluß aller Tiere, welche positiv reagieren. Über unspezifische Bindung mit bakteriellen Antigenen berichtete ebenfalls Kritschewsky (1913) u. a. In letzter Zeit hat Blum (1924) diese Frage wiederum genauer untersucht. Von 626 Normalkaninchenserum, die mit der Originalwassermannmethode geprüft wurden, gaben 380 negative Reaktionen, 163 partielle Bindung und 83 zweifelhafte Ausschläge. Im Gegensatz zu Kolmer und Trist fand Blum diese unspezifische Eigenschaft nicht konstant für die einzelnen Tiere, sondern die Seren reagierten an einem Tage positiv, an einem anderen negativ und umgekehrt. Takenomata (1926) teilte letzthin mit, daß Normalkaninchenserum gelegentlich sogar eine stärkere Komplementbindung mit Staphylokokkenantigen zeigte als das homologe Immuneserum. Die Normalseren ergaben ebenfalls Komplementbindung mit gewöhnlicher Bouillon, Peptonlösung, Diphtherie- und Tetanustoxin, Wassermannantigen und einer größeren Anzahl verschiedener Bakterienkulturen. Im Gegensatz zu Kolmer und Trist gibt Takenomata an, daß diese unspezifische Eigenschaft des Serums bei Inaktivierung, speziell bei Erhitzung auf 62 Grad C, fast vollständig verschwinden kann, und daß die unspezifischen Reaktionen mit diesen „Pseudoantigenen“ bei tieferen Temperaturen (0 Grad C) weniger häufig sind oder ganz fehlen. Aus dem Gesagten geht hervor, daß die unspezifischen Eigenschaften des Normalkaninchenserums in experimentellen Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften der filtrierbaren Virusarten eine große Bedeutung gewinnen können und, zutreffendenfalls, eine Ausschließung des Kaninchens für solche Untersuchungen notwendig machen.

Die durch konkomitierende antigene Substanzen bedingten unspezifischen Reaktionen sind von Arnold und Weiß (1924) in ihrem Studium der antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen auf eine ingenieure Art und Weise umgangen worden. Wie bekannt verhalten sich die meisten Bakteriophagen mit seltenen Ausnahmen [Schultz (1928)] gegenüber der verdauenden Wirkung von Trypsin absolut resistent. Arnold und Weiß, gestützt auf diese Tatsache, setzten die für Immunisierungszwecke verwandten Lysate der Trypsinwirkung solange aus,

bis alles residuale Bakterien- und anderes Eiweiß aus diesen Filtraten entfernt war. Auf solche Weise hergestellte Antisera ergaben keine Komplementbindung mit ebenso hergestellten Antigenen, obwohl die genannten Seren den homologen Bakteriophagen noch ebenso deutlich neutralisierten. Negative Ergebnisse mit der Komplementbindung wurden ebenfalls erzielt im Falle, daß solche Antigene mit dem Serum von Tieren geprüft wurden, welche mit gewöhnlichen Lysaten immunisiert worden waren. Diese Resultate standen im ausgeprochenen Gegensatz zu denjenigen, welche andere Untersucher und sie selbst vorher mit gewöhnlichen Lysaten erzielt hatten. Es besteht kein Zweifel, daß diese Arbeit, falls die Ergebnisse bestätigt werden, einen der bedeutendsten Fortschritte in unserer Kenntnis von den antigenen Eigenschaften des Bakteriophagen vermittelt. Eigene Untersuchungen des Verfassers scheinen — soweit ersichtlich — in diesem Sinne zu sprechen.

### B. Der präcipitierende Antikörper.

Dujarric de la Rivière (1925) und ebenso Bruynoghe und Dubois (1927) haben letzthin über spezifische Flockung zwischen Bakteriophagen und Antiseren berichtet. Der erstere Autor beschreibt das Auftreten einer Flockung, die der im Ramonschen Versuch ähnelt, bei Kontakt von Shiga-, Typhus- und Paratyphuslysate mit den entsprechenden Antibakteriophagenserisera. Die Entfernung der gebildeten Flocken durch Zentrifugierung oder Filtration durch Chamberland L-2-Filter führte zu einer klaren Flüssigkeit, welche das lytische Prinzip nicht mehr enthielt. Hieraus schließt er, daß der Bakteriophage in einer spezifischen Reaktion mit dem Serum präcipitiert worden ist. Dujarric de la Rivière übersieht anscheinend die Bedeutung der antibakteriellen Antikörper und ihrer homologen Antigene für den Flockungsprozeß. Was das Verschwinden des lytischen Prinzips aus der freien Flüssigkeit anbelangt, so kann dieses leicht erklärt werden durch eine Adsorption des Bakteriophagen an die niedergeschlagenen Flocken. Wie bekannt haben Eisler und Kovacs (1926) auf die Möglichkeit eines ähnlichen Mechanismus in der Flockungsreaktion zwischen Toxin und Antitoxin aufmerksam gemacht. Auch die Beobachtungen von Bruynoghe und Dubois verlieren ihre Bedeutung angesichts der Feststellungen von Arnold und Weiß (1924) mit Antibakteriophagenserisera, welche mit trypsinverdauten Bakteriophagen hergestellt worden waren. Die letzteren Autoren konnten nicht nur keine Präcipitine in solchen Seren nachweisen, sondern fanden auch, daß mit gewöhnlichen unverdauten Lysaten hergestellte Antisera nach Absättigung der antibakteriellen Antikörper keine Präcipitinreaktion mehr gaben. Diese Angaben beweisen, daß eine spezifische Flockung des Bakteriophagen noch nicht in einwandfreier Form demonstriert worden ist.

### C. Der inaktivierende Antikörper.

Vorausgesetzt, daß das Antibakteriophagenserum weder spezifische komplementbindende noch präcipitierende Antikörper enthält, so erhebt sich naturgemäß die Frage nach dem Wesen des für die Inaktivierung verantwortlichen Antikörpers im Immunserum. Die bislang erzielten Resultate machen es in hohem Grade wahrscheinlich, daß wir mit Antikörpern vom Typ der Antitoxine und Antifermente zu rechnen haben. Man beobachtet in erster Linie eine gut ausgebildete Spezifität, obwohl die neutralisierende Wirkung nicht ausschließlich

auf den Bakteriophagen beschränkt bleibt, der zur Herstellung des Antiserums verwandt wurde. Manche Autoren versuchen diese Tatsache zu erklären mit der Annahme, daß manche Kulturlysate in Wirklichkeit eine Mischung verschiedener Bakteriophagen darstellen, welche unter solchen Bedingungen auf eine größere Anzahl von Bakterien einwirken könnten als Filtrate, welche nur einen isolierten Bakteriophagen enthalten. Ein mit einer Mischung von Bakteriophagen hergestelltes Antiserum würde folglich eine größere Anzahl von Bakteriophagen zugleich inaktivieren. Solche und ähnliche Fragen, welche uns in diesem Zusammenhang weniger angehen, sind letzthin ausführlich von Otto und Munter (1923) in dieser Zeitschrift und von d'Herelle (1926) in seiner neuen Monographie besprochen worden. Uns interessiert hier nur die mit antilytischen Seren im allgemeinen beobachtete ausgesprochene Spezifität bei der Inaktivierungsreaktion. Wie bekannt, hat d'Herelle sogar diese hochgradige Spezifität, in welcher ein monovalentes Antibakteriophagenserum andere Bakteriophagen nicht beeinflußt, als wertvolles Argument gegen die antitoxische Natur des Antikörpers ins Feld geführt. Nach seiner Meinung existieren analoge Tatsachen nicht bei den antitoxischen Seren. Wie erinnerlich, verhält sich jedoch das antitoxische Botulismusserum keineswegs einheitlich in dieser Beziehung, und Antitoxine, welche mit Toxinen vom Typ A hergestellt worden sind, neutralisieren nicht Toxine vom Typ B. Die gleiche Betrachtungsweise trifft ferner zu für die Neutralisierung der von verschiedenen hämolytischen Streptokokken gebildeten Toxine durch ihre entsprechenden Antitoxine [Jungeblut (1928)]. d'Herelle führt in diesem Zusammenhang noch andere Gründe an. Die Tatsache, daß gewisse Bakteriophagenrassen bei Immunisierungsversuchen ein polyvalentes Antilysin hervorrufen, beweist nach seiner Meinung mehr eine Ähnlichkeit mit bakteriellen Antigenen als eine solche mit Toxinen. Es ist jedoch durchaus möglich, daß Immunisierung mit einer Mischung von Toxinen ebenfalls ein polyvalentes antitoxisches Serum ergibt. Ein anderer Einwand d'Herelles ist, daß ein Antibakteriophagenserum sekundäre, resistente Kulturen zu „heilen“ imstande ist, eine Beobachtung, welche zuerst von Bordet und Ciuca (1921) gemacht wurde. Nach d'Herelles Meinung affiziert ein antitoxisches Serum niemals die toxigenen Eigenschaften des entsprechenden Bakteriums. Gegenteilige Beobachtungen im Falle des Diphtheriebacillus liegen jedoch vor in Arbeiten von Bernhard (1915), Levinthal (1926), Becker (1927) und Jungeblut (1928). d'Herelle und ebenso Prausnitz (1922) behaupten ferner, daß die Neutralisierung nicht nach dem Gesetz der multiplen Proportionen erfolgt, sondern daß sie in einer logarithmischen Kurve vor sich geht. Dem stehen gegenüber die Angaben von Bordet und Ciuca (1921), Otto und Munter (1922) und Arnold und Weiß (1924). Prausnitz hat fernerhin, im Gegensatz zu Arnold und Weiß, das sogenannte „Danysz-Phänomen“ nicht demonstrieren können. Prausnitz, der zeigte, daß die inaktivierende Fähigkeit des Antibakteriophagenserums eine halbstündige Erhitzung auf 75 Grad C verträgt, konnte die Dissoziierung eines neutralen Gemisches durch halbstündige Erhitzung auf 65 Grad C erzielen. Unter solchen Bedingungen gelang es, die Gegenwart freien Antilylins, welches einen frisch hinzugefügten Bakteriophagen neutralisierte, nachzuweisen. Weiß (1927) konnte kürzlich zeigen, daß nach Trypsinierung eines neutralen Gemisches von Bakteriophagen und Antiserum der Bakteriophage wiederum frei wird. Dissoziierungs-

versuche sind fernerhin von Otto und Munter und von Arnold und Weiß ausgeführt worden. Die ersteren Autoren beobachteten, daß irreversible Bindung zwischen Bakteriophagen und Antibakteriophagenserum manchmal nur langsam zustande kommt (72 Stunden). Andererseits stellten Arnold und Weiß fest, daß die Bindung von Lysin und Antilysin durch die gleichen Faktoren von Zeit, Temperatur und Berkefeld-Filtration beeinflusst werden, wie Toxin-Antitoxinmischungen. Die genannten Autoren wie auch Asheshov (1925) konnten ein Antibakteriophagenserum durch Immunisierung mit hitzeinaktivierten Bakteriophagen herstellen. Solche inaktivierten Bakteriophagen banden noch den antilytischen Antikörper. Sie fanden fernerhin, daß das Antilysin bei Aussalzungsversuchen an der Euglobulinfraktion haftete.

## II. Die antigenen Eigenschaften des Vaccinia- und Variola-Virus.

### A. Der komplementbindende Antikörper.

Das Studium der antigenen Eigenschaften von Vaccinia- und Variola-Virus ist mit methodischen Schwierigkeiten verknüpft, welche in gewisser Beziehung denen ähneln, welche das Studium des Bakteriophagen ausgezeichnet haben. Wie erinnerlich war es notwendig, die Rolle von unvollständig aufgelösten bakteriellen und anderen Eiweißstoffen auszuschließen, um das antigene Verhalten des Bakteriophagen zu enthüllen. Eine ähnliche Situation liegt im Falle von Vaccinia und Variola vor. Es ist nicht mehr eine neue Tatsache, daß diese Erkrankungen von einer ausgeprägten sekundären bakteriellen Invasion begleitet sind, wie die Arbeiten von Arnaud (1899), Perkins und Pay (1903), Ewing (1903), de Waële und Sugg (1904) u. a. gelehrt haben. Aus diesen Forschungen geht hervor, daß nicht nur die Hautläsionen der Sitz einer sekundären Invasion von Staphylokokken und Streptokokken sind (Ponndorf 1913, Hines 1922), sondern daß die letzteren häufig vom Blute und von den inneren Organen von Pokkenkranken und Pokkenleichen isoliert werden können. Anscheinend entsteht die sekundäre Invasion des Blutes mit Streptokokken nicht notwendigerweise stets von den Hautläsionen aus, sondern öfters von den Schleimhäuten, bevor es zur Ausbildung der Pusteln gekommen ist (Kempton und Parsons 1920). Es scheint daher, daß diese beiden Vira in besonderem Maße eine sekundäre bakterielle Invasion begünstigen, speziell das Variola-Virus veranlaßt offenbar eine vollständige Zerstörung der natürlichen Resistenz gegen Streptokokken, vorausgesetzt, daß das Vorkommen dieser Bakterien in der Zirkulation und in den inneren Organen tatsächlich so häufig ist wie beschrieben. Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Gegenwart dieser sekundären bakteriellen Invasion das Studium der antigenen Eigenschaften des Virus selbst komplizieren muß. Es ist durchaus verständlich, daß eine beträchtliche Menge komplementbindender, agglutinierender und präzipitierender Antikörpern in kurzer Zeit gegen diese Begleitbakterien gebildet werden kann, wenn nach Seibert (1924) selbst die Injektion von verunreinigtem destilliertem Wasser, welches bloße Spuren von Bakterieneiweiß enthält, das Entstehen eines hohen spezifischen Agglutinintiters zu veranlassen imstande ist. Dies ist um so wahrscheinlicher, wenn wir uns daran erinnern, daß die Haut eines der wirksamsten Organe in Immunisierungsprozessen darstellt, ganz

abgesehen davon, daß außerdem eine tatsächliche Invasion des Blutes und der anderen Gewebe vorliegt. Die Verwendung von Vaccinia- oder Variola-Pustel-extrakt als Antigene bei Komplementbindungs- oder Präcipitinversuchen mit den entsprechenden Seren schließt also notwendigerweise die Eiweißstoffe der Begleitbakterien mit ein, welches Vorgehen zu irrtümlichen Schlüssen führen muß. Auf einem anderen Gebiete sind letzthin die Komplikationen, welche bakterielle Verunreinigung mit sich bringen kann, von Dörr und Hallauer (1925, 1926) beim Studium der Hapten-Funktion des heterogenetischen Antigens ausführlich gewürdigt worden. Diese Fehlerquelle ist jedoch häufig, soweit der Verfasser aus der Literatur entnehmen kann, von denen übersehen worden, die spezifische Komplementbindung bei Vaccina und Variola beschrieben haben, und die Immunsereen wurden vielfach nicht gegen die einzelnen Begleitbakterien oder gegen die gesamte bakterielle Flora geprüft, die in demselben Ausgangsmaterial enthalten war, welches zur Herstellung der Antigene diente.

Über positive Resultate mit der Komplementbindungsmethode berichtete zuerst Jobling (1906) bei Versuchen, in denen er das Serum von vaccinierten Kälbern gegen wässrige Extrakte von Vacciniapusteln prüfte; die Reaktion war nur schwach positiv und fiel vollständig negativ mit Normalserum aus. Beintker (1909) erhielt deutlich positive Resultate mit 3 Pockenpatientenseren bei Verwendung eines zellfreien Pockenmilzextraktes als Antigen. Kontrollversuche mit Normalserum verliefen durchaus negativ, andererseits ergab ein mit diesem Antigen hergestelltes Kaninchenimmunserum gleichfalls positive Ergebnisse. Beintkers Beobachtungen sind aus verschiedenen Gründen von Interesse. Einmal wissen wir aus den Arbeiten von Perkins und Pay (1903) u. a., daß man Streptokokken von den inneren Organen von Pockenleichen isolieren kann. Ferner ist bekannt, daß, obwohl Variola-Virus in Geweben von nicht ektodermaler Herkunft enthalten sein kann, seine Konzentration in solchen Geweben anscheinend niemals sehr hoch ist. Dahm (1909) berichtete über positive Ergebnisse bei Prüfung von 10 Pockenpatientenseren gegen Vaccine-Lymphe und wässrige Leber- und Milzextrakte, welche aus den Organen von Pockenleichen hergestellt waren. Die Versuche verliefen negativ bei Verwendung von Normalserum und von Normalleberextrakt. Komplette positive Reaktionen wurden ferner von Sugai (1909) an 5 Pockenfällen mitgeteilt bei Verwendung von Pockenpustelinhalt und von Vaccine-Lymphe als Antigene. Drei Kontrollseren reagierten negativ, ebenso ein Kontrollantigen, welches aus dem Eiter eines Psoas-Abscesses (Senkungsabsceß) hergestellt war. Der Eiter eines Psoas-Abscesses, d. h. eines tuberkulösen Prozesses kann natürlich nicht als einwandfreie Kontrolle angesehen werden. Xyländer (1909) prüfte die Seren von 31 Personen innerhalb 10 oder 16 Tagen nach der Revaccinierung, wobei ihm Vaccine-Lymphe als Prüfungsantigen und ein alkoholischer Herzextrakt als Kontrollantigen dienten. Vor der Revaccinierung hatten 7 dieser 31 Seren eine ange deutete ( $\pm$ ) Reaktion mit dem Vaccine- und dem Kontrollantigen ergeben, eine Person reagierte schwach nur mit dem Vaccine-Antigen. Nach der Revaccinierung zeigten 18 die gleiche undeutliche Reaktion und, was besonders bemerkenswert ist, die Individuen, die vorher schwach positiv reagiert hatten, zeigten keine Verstärkung dieser Reaktion. Solche Resultate sind absolut nicht überzeugend, besonders nicht, wenn die Reaktionen in keinem Falle über das Maß eines  $\pm$ -Aus-schlag-es hinausgehen.

Positive Resultate wurden ebenfalls von Shiga (1910) berichtet mit dem Serum von Pockenrekonvaleszenten und dem Serum von mit Variola infizierten Kälbern, wobei Lymphe als Antigen diente. Kryloff (1911) schloß aus seinen Versuchen, daß der Inhalt von Pockenpusteln ein in spezifischer Weise mit den Seren von Pockenkranken reagierendes Antigen abgibt, daß aber andererseits Vaccine-Lymphe und die wässerigen Organextrakte von Pockenleichen sich nicht als Antigene für solche Versuche eignen. Die Seren von 47 Normalpersonen und von andersartig erkrankten Patienten reagierten alle negativ. Positive Ergebnisse wurden ebenfalls von Paschen (1911) mit Kälber- und Kaninchenimmunsereen beobachtet, sowie mit dem Serum eines Kindes, welches nach einem Ekzem an einer verallgemeinerten Vaccine-Infektion gestorben war.

Hallwachs (1911) führte einen neuen Gesichtspunkt in diese Komplementbindungsstudien ein, indem er mit Kaninchen arbeitete, die mit einem Kaninchen-Passage-Vaccinia-Virus (Lapine) cutan immunisiert waren. Ein mit Phenol versetzter Kalbslymphextrakt lieferte das Antigen für diese Versuche. Hallwachs erhielt Komplementbindung mit dem Serum dieser Tiere 9–14 Tage nach cutaner Impfung mit Lapine. Während intraperitoneale Injektionen von Lapine die komplementbindende Eigenschaft des Serums erhöhten, so führte cutane Impfung mit Epidermisextrakt, Knochenmark- und Leberextrakt nicht zur Entstehung von komplementbindenden Antikörpern. Bizzarie und Palmas (1911) berichteten über ausgesprochene Komplementbindung mit Pockenseren in drei von fünf Fällen, wobei sie wässrige Pockenpustellextrakte und Vaccine-Lymphe als Antigen benutzten; in zwei anderen Versuchen waren die Ergebnisse nicht so scharf. Teissier und Gastinel (1912) schlossen ebenfalls aus ihren Versuchen mit Vacciniaimmunsereum von Kaninchen, Kälbern, Hunden, Affen und Menschen, daß das Serum spezifische komplementbindende Eigenschaften erwirbt. Sie gehen sogar so weit, daß sie der Komplementbindungsmethode diagnostischen Wert für die Pockenerkrankung zuerkennen. Die beiden Prüfungsantigene, welche teilweise von Vaccine- und teilweise von Pockenpusteln hergestellt waren, gaben untereinander vergleichbare Resultate, die angewandten Kontrollen jedoch waren ebenfalls unvollständig. Wir entnehmen aus dieser Arbeit die interessante Tatsache, daß die komplementbindende Eigenschaft eher auftrat und ebenfalls schneller verschwand als die viruliziden Antikörper, was als Hinweis dafür dienen kann, daß diese beiden Eigenschaften des Serums voneinander verschieden sind. In einer späteren Arbeit betrachtet Gastinel (1913) die Komplementbindung als eine Reaktion auf die Infektion im Gegensatz zu dem Auftreten von viruliziden Antikörpern, die er mit den echten Immunitätsvorgängen in Beziehung bringt. Klein (1914) schloß aus seinen Versuchen, in denen er positive Komplementbindung mit Pockenpatientenserum und mit Pockenpustelinhalt oder Pockenborken als Antigene erhielt, daß die Komplementbindung nicht auf bakteriellen Ursprung zurückzuführen sei, weil das Antigen sich thermolabil verhielt. Er stützte sich hierbei auf die früheren Beobachtungen von Weil (1907), und Pfeiler und Weber (1912) über die Thermostabilität bakterieller Antigene. Klein übersieht jedoch, daß die experimentellen Bedingungen, unter denen er arbeitete, verschieden von denen der zitierten Forscher waren. Es besteht ein erheblicher Unterschied zwischen der Erhitzung eines bakteriellen Antigens in der Abwesenheit von koagulierbarem Eiweiß und der Erhitzung einer Suspension von Pockenmaterial. Im

letzteren Falle bilden sich koagulierte Flocken, welche möglicherweise in mechanischer Weise Bakterieneiweiß adsorbieren und niederschlagen, welches sonst als unspezifisches Antigen figurieren könnte. Klein erhielt negative Resultate mit einem Kontrollantigen, welches aus Borken von *Impetigo contagiosa* hergestellt worden war. Die Wahrscheinlichkeit, daß die bakterielle Flora dieser Effloreszenzen mit der von Pockenpusteln identisch wäre, ist nicht sehr groß; außerdem bestehen bekanntlich erhebliche immunologische Unterschiede zwischen einzelnen Streptokokken- und Staphylokokkenstämmen. In gleicher Weise sind die Resultate von v. Korschegg (1915, 1918) anfechtbar, der unter seinen Kontrollantigenen wohl *Varicella* borken hatte, jedoch diese Kontrollen nicht auf die in den Pockenläsionen enthaltenen Bakterien ausdehnte. Ebenso wenig überzeugend, wegen Mangels einwandfreier Kontrollen, sind die von Kyrle und Morawitz (1915), Habetin (1916), Kolmer (1916), Hammerschmidt und v. Korschegg (1917) und Winkler (1925) mitgeteilten positiven Resultate.

In letzter Zeit hat Gordon (1925) auf Grund umfangreicher Untersuchungen mit dem Serum von gegen *Vaccinia* immunisierten Kaninchen wiederum über positive Ergebnisse berichtet. Gordon legte besonderen Wert darauf, eine Lymphe zu verwenden, die das *Vaccine Virus* in großer Konzentration enthielt (*Lapine*) und immunisierte die Kaninchen über eine große Zeitspanne, um ein hochwirksames Immunserum zu erhalten. Die Impfungen wurden intravenös, subcutan und interperitoneal ausgeführt, wobei im allgemeinen mit einer während 30 Minuten bei 55 Grad C erhitzten Suspension begonnen wurde. Diese Versuche, die besonders subtile Unterschiede der Reaktionsstärken berücksichtigten, sind in jeder Hinsicht aner kennenswert, mit Ausnahme der Tatsache, daß keine unwiderleglichen Kontrollen in der Form von homologen bakteriellen Antigenen eingeschlossen wurden. In der Absicht, die Spezifität der Komplementbindung bei den Kaninchenversuchen zu beweisen, verwandte Gordon als Antigene Kalbslymphe, Borken von einem Fall von *Alastrim*, Pockenborken, sterilen Eiter eines Fixationsabscesses, Windpockenborken und das Mittelhirn eines Falles von *Encephalitis lethargica*. Das *Vaccine-Immunserum* band Komplement mit den drei erst erwähnten Antigenen, aber nicht mit den drei letzteren. Dieses und ähnliche Experimente veranlaßten Gordon zu dem Schluß, daß die beobachtete Reaktion spezifisch für das *Vaccine- und Pockenvirus* war. Gordon führte fernerhin für Kontrollzwecke noch weitere Versuche aus. Er impfte drei Kaninchen an skarifizierten Stellen des Rückens mit je *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *Bacterium coli*, während ein viertes Kaninchen in gleicher Weise mit einer gewissen Verdünnung von Kalbslymphe geimpft wurde. Die ersten beiden Kaninchen zeigten nur eine geringe, das dritte eine ausgesprochene Reaktion, während das vierte die typischen *Vaccine-Läsionen* präsentierte. Die von den erwähnten Hautläsionen hergestellten Antigene reagierten alle negativ mit einem *Vaccine-Kaninchenimmunserum* mit Ausnahme des *Vaccine-Antigens*. Obwohl die erwähnten Resultate dieser Kontrollversuche eine Spezifität der erhaltenen Komplementbildung wahrscheinlich machen, so wurde das *Vaccine-Immunserum* dennoch nicht auf den Gehalt von Antikörpern gegen eine strikt homologe Bakterienflora geprüft. Gordons Versuche, so beachtenswert sie auch sind, können aus den erwähnten Gründen nicht als absolut beweisend gelten.

Netter und Urbain (1925) haben die Komplementbindung letzthin angewandt, um die Identität von Pockenvirus und Alastrim-Virus zu beweisen. Seren von Pocken- und Alastrim-Patienten banden Komplement mit Vaccinia Lympho als Antigen, jedoch nicht mit Varicella-Antigenen. Die erhaltenen Reaktionen waren offenbar unabhängig von der Schwere des Krankheitsbildes. Die Interpretierung ihrer Resultate ist selbstverständlich der gleichen Kritik unterworfen wie oben ausführlich ausgeführt worden ist. Obwohl man geneigt ist, positiven Resultaten, trotz des Mangels an ausreichenden Kontrollen, im allgemeinen mehr Bedeutung zuzuerkennen als negativen Ergebnissen, so können die letzteren, falls sie auf einwandfreie Weise gewonnen werden, eben aus diesem Grunde den gleichen oder höheren Wert beanspruchen.

Den vorher erwähnten positiven Beobachtungen steht eine ebenso stattliche Anzahl von Versuchen gegenüber, in denen es nicht gelang, komplementbindende Antikörper in Antivaccinia- oder Antivariolaserum nachzuweisen. Obwohl eine Bewertung dieser negativen Befunde ebenfalls durch das häufige Fehlen ausreichender Kontrollen eine Einschränkung erfährt, so sind viele dieser Beobachtungen doch mindestens sehr bemerkenswert. Heller und Tomarkin (1907) erhielten negative Resultate mit dem Serum eines vaccinierten Kalbes und Vaccine-Lympho als Antigen. Bermbach (1909) konnte keinen komplementbindenden Antikörper im Serum von vaccinierten Kaninchen oder Meer-schweinchen bei Verwendung von Vaccinelympho als Antigen nachweisen. Positive Ausschläge wurden jedoch in niedrigen Serumverdünnungen (1 : 2—1 : 10) bei 18 vaccinierten Personen beobachtet. Bermbachs Ergebnisse mit Tierseren haben leider nur geringen Wert in Anbetracht der kurzen Immunisierungsdauer; seine Versuche mit Menschenserum sind von noch geringerer Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß — mit einer Ausnahme — die Vaccinierung der betreffenden Personen viele Jahre zurückdatierte. Wissen wir doch, daß die komplementbindende Eigenschaft — ganz abgesehen von ihrer Natur — innerhalb weniger Monate zu verschwinden pflegt. Moses (1909) und ebenso Artz und Kerl (1913) berichteten über negative Ergebnisse bei Pockenfällen und Pockenrekonvaleszenten. Die letzteren Autoren erhielten mit zwei Ausnahmen durchweg negative Resultate mit 17 Pockenrekonvalescentenserum bei Verwendung von Glycerinlympho als Antigen. Ebenso konnte Hallenberger (1917) keine spezifische Bindung nachweisen mit den Seren von 32 Pockenfällen bei Verwendung alkoholischer Pockenpustulextrakte. Die Bindung mit diesem Antigen war keineswegs stärker als die mit einem Wassermannantigen erhaltenen Resultate. Wässrige Leber- und Milzextrakte von Pockenleichen waren für die Komplementbindung wegen ihrer ausgesprochenen antikomplementären Eigenschaften nicht brauchbar. Ebenso erhielten Händel, Gildemeister und Schmitt (1921) keine eindeutigen Resultate bei Vaccinia. Chang-Chia Pin und Chen Yu Hsiang (1921) beobachteten vier positive, eine zweifelhafte und 45 negative Reaktionen mit dem Serum von 50 Personen, die 2 bis 47 Jahre vorher Pocken gehabt hatten. Diese Angaben büßen jedoch nicht unwesentlich an Interesse ein, wenn wir berücksichtigen, daß die positiven Seren von solchen Personen stammten, welche die Krankheit 17 und 27 Jahre vorher gehabt hatten. Offenbar standen die positiven Reaktionen in Anbetracht dessen, was eben gesagt wurde, in keinerlei Beziehung zu der Immunität. Frankenstein (1922) erhielt nur äußerst geringe Ausschläge mit den Seren von vacci-



nierten Kindern. Schultz, Bullock und Lawrence (1928) konnten keinerlei Anhaltspunkte für die Bildung spezifischer, komplementbindender Antikörper gegen das Vaccine-Virus nachweisen. Diese Untersucher bearbeiteten die Frage auf einem neuen Wege. Sie immunisierten in intensiver Weise eine Gruppe von Kaninchen mit einem von Dr. Levaditi erhaltenen neurotrophen Stamm von Vaccinia-Virus, welches seit langem in reiner Form durch Gehirnpassage fortgeführt worden war. Eine andere Gruppe von Kaninchen wurde ebenso intensiv mit dem gleichen Virus immunisiert, welches diesmal jedoch in der gewöhnlichen Art und Weise durch cutane Impfung propagiert worden war. Die von den mit dem Gehirn-Virus immunisierten Kaninchen erhaltenen Sera zeigten keinerlei spezifische Komplementbindung bei Verwendung von Gehirn-Virus oder Cutan-Virus als Antigene. Andererseits reagierten die Sera der mit dem Cutanvirus immunisierten oder cutan infizierten Kaninchen wohl positiv bei Verwendung von Cutanvaccineantigen, gaben jedoch bei Prüfung mit dem Gehirnvirus keine stärkere Reaktion als die mit Normal-Gehirn als Antigen erhaltene. Die letzteren Seren zeigten außerdem in einzelnen Fällen bei Prüfung mit einem Antigen, welches aus einer gemischten Suspension der von einer frischen Cutanläsion kultivierten Bakterien bestand, eine positive Komplementbindung, die sich kaum von derjenigen unterschied, welche Cutan-Vaccinelymphe als Antigen verursachte. Diese Studien werden unter Einschluß anderer Tierarten fortgeführt in der Absicht, den Einfluß individueller Bakterienstämme in einzelnen näher zu untersuchen, welche entweder von der Lymphe oder von den Läsionen des Tieres erhalten werden können. Die Ergebnisse lassen kaum Zweifel darüber, daß die bei Vaccinia beobachtete positive Komplementbindung wenigstens teilweise in unspezifischer Weise durch die sekundären Begleitbakterien bedingt wird.

### B. Der präcipitierende Antikörper.

Die für die Komplementbindung bei Vaccinia und Variola gemachten Ausführungen treffen ebenso für die mit der Präcipitin-Reaktion gewonnenen Resultate zu. Auch hier haben diejenigen Autoren, die von der Spezifität der Reaktionen überzeugt sind, die Rolle bakterieller und anderer fremder Eiweißstoffe mit ihren entsprechenden Antikörpern nicht genügend berücksichtigt. Nach Gordon (1925) wurden die ersten positiven Resultate 1902 von Tanaka beschrieben. Tanaka mischte nach anfänglichen erfolglosen Versuchen das Exsudat eines Falles von Pleuritis mit glycerinierter Vaccinelymphe und beobachtete nach mehrtägigem Aufenthalt des Gemisches im Brutschrank, daß das Vaccinevirus in ein weißes Koagulum transformiert worden war, welches an dem Fibringerinnsel adhärierte. Gordon gibt in seinem Referat an, daß das bewußte Exsudat von einem Pockenpatienten stammt. Der Originaltext erwähnt jedoch nur eine positive Anamnese von Pocken vor 25 Jahren, und die Gegenwart von Pockennarben auf dem Gesicht. Offenbar litt dieser Patient zu dieser Zeit nur an einer Pleuritis von nicht näher bekannter Ätiologie. Späterhin beobachtete Freyer (1904) das Auftreten einer Flockung bei Kontakt zwischen Vaccinelymphe und den Seren von vaccinierten Personen und immunisierten Tieren. Einige Jahre später machte Casagrandi (1907) ähnliche Beobachtungen an den Seren von Hunden, welche mit Chamberland-Filtraten von Vaccinelymphe immunisiert worden waren. Paschen (1913) berichtete über das Auftreten von Flockung zwischen

Kaninchenimmenserum und humaner Vaccinelymphe. Torikata (1917) sowie Tomarkin und Suárez (1917) glaubten gezeigt zu haben, daß gekochte und filtrierte Suspensionen von Vaccinelymphe ein empfindlicheres Antigen für die Präcipitinreaktion abgeben, als gewöhnliche wässrige Extrakte. Obwohl eine weitgehende Spezifität in diesen Versuchen vorhanden war, so haben jedoch weder Torikata noch Tomarkin und Suárez eine mögliche Beteiligung von vergesellschafteten Bakterieneiweißstoffen ausgeschlossen. Die letzteren Autoren benutzten als Kontrollen den Schorf von Windpocken, Impetigo contagiosum, Ekzem und anderen Hautkrankheiten. Die Präcipitine traten bei vaccinierten Kaninchen 8—14 Tage nach cutaner Impfung auf und die Sera reagierten positiv während  $1\frac{1}{2}$  bis 4 Monaten. Vaccinierung von Kälbern führte zu positiven Reaktionen nach dem 12. Tage und die Reaktionsfähigkeit der Seren verschwand nach einem weiteren Anstieg im Laufe der nächsten drei Monate vollständig. Ebenso wurden positive Ausschläge, die für mehrere Monate andauerten, mit den Seren von vaccinierten Personen nach etwa 12 Tagen erhalten. Winkler (1925), der die Methode von Tomarkin und Suárez anwandte, konnte gleichfalls Präcipitine im Serum von Kaninchen nachweisen, welche entweder cutan oder intravenös mit Vaccinia-Virus immunisiert worden waren. Das Serum von korneal-infizierten Tieren gab jedoch diese Reaktion nicht. Letzthin hat Gordon (1925) ebenfalls über positive Ergebnisse mit hochwertigen Kaninchenimmenserum berichtet. Gordon benutzte als Antigen eine 1 : 50 Verdünnung von Kalbslymphe, welche er in seinen ersten Versuchen nur schwach zentrifugierte, bis daß die Suspension bei Betrachtung mit dem Vergrößerungsglas keine größeren Partikel mehr enthielt, jedoch noch eine gleichmäßige Trübung aufwies. Er beobachtete in seinen Versuchen, die er 20—24 Stunden bei 55 Grad C hielt, ausgesprochene Agglutination bis zu Serumverdünnungen von 1 : 40, während Normalserum sich in allen Verdünnungen negativ verhielt. Ebenso ergab eine Suspension des gleichen Antigens, die nach zweistündiger Zentrifugierung bei 3000 Umdrehungen pro Minute nur noch einen schwachen Schleier zeigte, noch makroskopisch sichtbare, wenn auch weniger ausgesprochene Agglutination. Positive Resultate erhielt Gordon ferner bei Verwendung von Alastrim- und Pockenborken als Antigene, während aus Windpockenschorf und dem Eiter eines sterilen Fixationsabscesses hergestellte Antigene negativ reagierten. Kontrollen mit den von Vaccinläsionen oder von Pockenpusteln gewonnenen Bakterien wurden nicht mit eingeschlossen. In der Absicht, die Spezifität dieser Reaktionen weiter zu untersuchen, sättigte Gordon das Antivaccine-Kaninchenimmenserum sowohl mit Suspensionen von Vaccine-Variola-Alastrim- und Varicellenschorf ab, als auch mit Hautmaterial, welches von mit Staphylokokken infizierten Kaninchen stammte. Wenn die einzelnen Seren nach zweistündiger Absorption bei 37 Grad C mit darauffolgender scharfer Zentrifugierung auf Agglutination mit Vaccine- und Alastrimantigenen geprüft wurden, zeigte sich, daß die Absorption sowohl mit Kaninchen- und Kalbsvaccinelymphe, wie mit Pocken- und Alastrimborken die Agglutinine für das Vaccine- wie auch das Alastrimantigen entfernt hatte. Die Varicellensuspension und das Staphylokokkenhautmaterial andererseits hatten die Agglutinine für die beiden ersterwähnten Antigene nicht beeinflußt. Diese Resultate, die auf den ersten Blick beweisend erscheinen, sind jedoch bei näherer Betrachtung ebenso zu bewerten wie die vorher erwähnten Komplementbindungsversuche

desselben Autors. Gordon gibt ferner an, daß die Untersuchung eines Tropfens der agglutinierten Suspensionen im Dunkelfeld Körnchen zeigte, d. h. ovale Körperchen mit scharfer Umgrenzung und von einheitlicher Größe, während die Mehrzahl der Kontrollflüssigkeiten diese Körperchen nicht enthielt. Die in den positiven Fällen eingetretene makroskopische Agglutination beschreibt er als einen dichten Niederschlag, der eindringlich an das Aussehen einer spezifischen bakteriellen Agglutinationsreaktion erinnert. Diese Flockung, die er auch in einer Photographie (Abb. 5) wiedergibt, ist so erstaunlich in ihrer Intensität, daß Zweifel darüber auf kommen müssen, ob sie ausschließlich aus einer Reaktion von Vaccinekörperchen besteht, die bekanntlich äußerst kleine und hochdisperse Partikelchen darstellen. Obwohl Gordon anscheinend von der spezifischen Natur dieses Präcipitats, speziell durch seine Assoziierung mit den im Dunkelfeld aufgefundenen Körnchen, überzeugt ist, so stellt nach des Verfassers Erfahrung die Dunkelfelduntersuchung eine ungeeignete Methode für den benutzten Zweck dar. In eigenen Versuchen ist es stets unmöglich gewesen, unspezifisches Eiweißmaterial mittels des Dunkelfeldes von dem Virus zu unterscheiden.

Der Anzahl positiver Resultate steht ebenfalls eine Gruppe von Untersuchern gegenüber, die entweder keinerlei Präcipitationen oder nur unspezifische Reaktionen beobachten konnten. Von Pirquet (1906) erhielt negative Ergebnisse mit den Seren vaccinierter Kinder, und auch Bermbach konnte (1909) keine Präcipitine in Vaccineimmunserum nachweisen. Ebenso verliefen die Versuche von Sugai (1909) und von Dahm (1909) negativ, welche Autoren Pockenpatientenseren gegen Pockenpustelinhalt resp. gegen Vaccinelymphe prüften. Unbestimmte Resultate erhielt Gastinel (1913) und durchwegs negative Ergebnisse sah Sato (1921), der die Seren von cutan geimpften Kaninchen gegen frisch hergestellte Kälberlymphe als Antigen prüfte. Das letztere Antigen war durch sorgfältige Verreibung hergestellt worden und durch Filtrierung geklärt. Obwohl die Seren im Präcipitationsversuch negativ reagierten, besaßen sie gleichzeitig einen hohen Titer von viruliciden Antikörpern. Während Frankenstein (1922) niemals Präcipitine im Blute von vaccinierten Kindern nachweisen konnte, gelang es Gins (1922), die Reaktion nur in gewissen Immunseren zu demonstrieren. Auch Hunt und Falk (1927) sprechen sich gegen die Spezifität der von ihnen beobachteten Präcipitationen mit Vacciniaimmunseren aus. In jüngster Zeit konnten sich Schultz, Bullock und Lawrence (1928) von der Abwesenheit spezifischer Präcipitine in den Seren hochimmunisierter Kaninchen überzeugen. Obwohl geringe Präcipitatirn bei Verwendung von nicht filtrierten, strikt homologen Antigenen eintrat, so reagierten die Sera von mit Gehirnvirus immunisierten Kaninchen durchaus negativ bei Verwendung von Cutan-Lymphe als Antigen, und ebenso die Seren von mit Cutanvaccine-immunisierten Kaninchen bei Prüfung mit Gehirnvirus. In diesen Kreuzversuchen war das in dem betreffenden Antigen enthaltene gemeinsame Agens jederzeit nur das Vaccinevirus, welches unter diesen Bedingungen nicht reagierte.

### C. Der virulicide Antikörper.

Während erhebliche Meinungsunterschiede betreffs des Auftretens präcipitierender und komplementbindender Antikörper bei Vaccinia und Variola

bestehen, so herrscht Einstimmigkeit über die konstante Gegenwart von viruliciden Antikörpern. Schon 1896 beobachtete Sternberg, daß das Serum von immunisierten Tieren die Fähigkeit besitzt, das Virus im Reagensglas zu inaktivieren. Diese Beobachtungen sind ausführlich bestätigt worden von Bécélère, Chambon und Ménard (1899), Camus (1908—1917), Teissier und Gastinel (1912), Henseval und Convent (1912), Gins (1916), Sato (1921), Fugii (1922), Schneider (1923), Görttler (1923), Yonezawa (1924), Kohno (1924), Okawachi (1924), Minges (1924), Gordon (1925) u. a. Über die diesbezügliche Literatur ist kürzlich in ausgezeichneter Weise von Sobernheim (1925, 1927) referiert worden. Das vorliegende Referat wird sich daher mehr auf die Befunde beschränken, welche mit der Natur des viruliciden Antikörpers zu tun haben.

Die Frage, welche sich zuerst hinsichtlich der Wirkungsweise dieses Antikörpers erhebt, ist: Ist die Inaktivierung des Virus durch einen spezifischen Amboceptor bedingt, welcher bloß in Gegenwart von Komplement wirksam ist, oder ähnelt die virulicide Wirkung mehr der Neutralisation von Toxin durch Antitoxin? Da Inaktivierungsversuche notwendigerweise eine Verwendung des Tierkörpers als Testobjekt unerlässlich machen, besteht keine Gewißheit darüber, daß, obwohl man die Mischung *in vitro* mit inaktivierten Seren herstellt, Komplement nicht etwa in einer zweiten Phase nachträglich durch den Tierkörper geliefert wird. Bei Inaktivierungsversuchen des Bakteriophagen mit antilytischen Seren ist es möglich, die Rolle des Komplements definitiv auszuschalten. Solche Experimente stellen daher eine so einzigartige Gelegenheit zum Studium dieses Typs von Antigen-Antikörperreaktionen dar, wie sie selbst bei der Ausführung der gewöhnlichen Toxin-Antitoxinreaktionen im Tierkörper nicht vorhanden ist. Ein Überblick über die vorhandenen Tatsachen lehrt, daß der virulicide Antikörper hinsichtlich seiner Wirkungsweise nicht sehr verschieden vom Antibakteriophagenlysin oder von bakteriellen Antitoxinen sein kann, welche Antikörper, wie schon näher ausgeführt wurde, aller Wahrscheinlichkeit nach des Komplements zu ihrer Wirksamkeit nicht benötigen. Schon die Tatsache, daß die komplementbindenden und präcipitierenden Eigenschaften einerseits und die viruliciden Antikörper andererseits zu verschiedenen Zeitpunkten im Serum erscheinen, offenbar unabhängig voneinander, macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die letzteren die eigentlichen und einzigen Immunkörper gegen das Virus selbst darstellen. Ein weiterer Beweis für die Annahme ist die Tatsache, daß Seren, welche keine oder nur wenig Komplementbindung zeigen, häufig stark virulicid sind. Wenn die virulicide Wirkung durch sensitisierende Antikörper vom Typus der Cytolysine bedingt wäre, so sollte man einen Parallelismus zwischen komplementbindender und virulicider Wirkung erwarten. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Eine mögliche Adsorption des Komplements an das aus konkomitierenden Antigenen und entsprechenden Antikörpern entstandene Reaktionsprodukt kann selbstverständlich nicht als gegenteiliger Beweis angeführt werden. Gordon (1925) glaubte in einem Falle, daß die virulicide Wirkung durch Komplement verstärkt wurde, in zwei weiteren Fällen fand er jedoch keinen Einfluß des Komplements auf die virulicide Wirkung des inaktivierten Antivacciniaserums. Gins (1916), der beobachtete, daß das Serum bei 55 Grad C nicht inaktiviert wird, fand ebenfalls keinerlei Einfluß des Komplements auf die virulicide Eigenschaft. Es liegen somit gute Gründe

vor zu der Annahme, daß Komplement bei der Inaktivierung des Virus keine wesentliche Rolle spielt.

Die viruliciden Eigenschaften sind mit großer Regelmäßigkeit beim Menschen nach Pockenimpfung und bei einer Anzahl von immunisierten Tieren nachgewiesen worden. Diese Antikörper erscheinen etwas später als die komplementbindenden und präcipitierenden Eigenschaften des Serums, persistieren jedoch während eines viel längeren Zeitraums als die letzteren. Die virulicide Eigenschaft erscheint gewöhnlich einige Tage nach dem Beginn der Gewebeimmunität und verschwindet ebenso wieder vor der letzteren. Sie erreicht bei hochimmunisierten Tieren oft solche Konzentrationen, daß eine passive Immunisierung mit solchen Seren möglich ist. [Hlava und Houli (1895), Béclère, Chambon und Ménard (1899), Camus (1912), Hunt und Falk (1927).] Die zeitliche Inkongruenz zwischen dem Auftreten der Gewebeimmunität und dem des viruliciden Antikörpers muß nicht notwendigerweise heißen, daß die beiden Eigenschaften nicht auf dem gleichen Abwehrmechanismus beruhen. Möglicherweise besteht zu der Zeit, in welcher die viruliciden Antikörper im Serum nachweisbar sind, ein Überfluß derjenigen Antikörper, welche die Gewebeimmunität bestimmen. Ihre Gegenwart macht sich in der Zirkulation nicht bemerkbar, bevor die Aktivität der entsprechenden Gewebezellen eine gewisse Höhe erreicht hat. Das Weiterbestehen der Gewebeimmunität nach dem Verschwinden der viruliciden Antikörper aus dem Serum ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die gleichen Antikörper trotz einer für den lokalen Schutz der Gewebezellen ausreichenden Produktion nicht mehr in solchen Mengen gebildet werden, daß sie in die Blutbahn übertreten. Die Tendenz dieser Antikörper an den Zellen zu haften, findet sich auch bei anderen filtrierbaren Virusarten, und die in der Literatur im allgemeinen vertretene Auffassung ist, daß die Gewebeimmunität im Grunde genommen ein auf viruliciden Antikörpern beruhender Schutz ist [Morawitz (1922), Sobernheim (1925, 1927), Schneider (1927)].

Diejenigen Eigenschaften des Antivaccinia- und Antivarioriaserums, welche zum näheren Vergleich mit den Eigenschaften antitoxischer Seren förderlich wären, sind leider nicht näher untersucht worden. So z. B. die Frage, ob die Bindung zwischen Virus und virulicidem Antikörper nach dem Gesetz der multiplen Proportionen erfolgt, ob das „Danysz-Phänomen“ nachweisbar ist, ob die Bindung irreversibel ist usw. Von den wenigen Arbeiten auf diesem Gebiete verdienen diejenigen von Béclère, Chambon und Menard (1899) Erwähnung. Diese Autoren fanden, daß der virulicide Antikörper eine einstündige Erhitzung auf 70 Grad C verträgt, im trockenen Zustand sogar nach halbstündiger Erhitzung auf 125 Grad C nicht vollständig zerstört wird. Während Filtrierung durch Chamberlandkerzen den Antikörper nicht entfernte, wurde er jedoch durch dialysierende Membranen zurückgehalten. Der Antikörper wurde durch Alkohol aus dem Serum ausgefällt, und war bei Fraktionierung mittels der Hammersten-Methode in der Euglobulinfraktion enthalten. Nach Henseval (1919) ist der virulicide Antikörper jedoch nicht nur auf die Globulinfraktion beschränkt, sondern kommt außer in der Euglobulinfraktion noch in anderen Serumkolloiden vor, wenn auch in verschiedenen Konzentrationen.

Die Frage, ob inaktiviertes Virus die Bildung von viruliciden Antikörpern und das Entstehen einer Gewebeimmunität anregen kann, scheint in positivem Sinne entschieden zu sein, obwohl auch gegenteilige Befunde vorliegen. Positive

Ergebnisse sind berichtet worden von Kraus und Volk (1906), von Prowazek (1907), Knöpfelmacher (1910), Süpfle (1909), Gins (1916), Torikata (1917), Henseval (1919), Murata (1924), Jeki (1924), Gordon (1925), Hunt und Jalk (1927) u. a. Negativ verliefen andererseits die Untersuchungen von Janson (1891), Arndt (1908), Teissier und Gastinel (1912), Tomarkin und Suárez (1917) und Groth (1923). Die meisten dieser Experimente sind mit hitzeinaktiviertem Virus ausgeführt worden. Aus den verschiedenen Berichten scheint hervorzugehen, daß Erhitzung über 60 Grad C die antigenen Eigenschaften von Vaccinelymphe stark beeinflußt. Dies jedoch hängt vielleicht nicht einzig und allein von einer direkten Wirkung auf das Virus ab, wenn man bedenkt, daß speziell eine Erhitzung auf höhere Temperaturen eine Koagulation der Eiweißpartikelchen des Menstruums und somit eine teilweise Eliminierung des in ihnen enthaltenen Virus bedingen kann. Ist es doch bekannt, daß mit Phenol versetzte Suspensionen von Lyssavirus ebenso gut immunisieren wie das lebende Virus fixe. Es wäre von Interesse, die antigenen Eigenschaften von durch andere physikalische und chemische Agenzien inaktiviertem Vacciniavirus im einzelnen näher zu untersuchen. Erwähnenswert ist noch, daß Nakagawa (1924, 1925) imstande war, eine ausgesprochene Lokalimmunität der Kornea und der Hoden von Kaninchen nach Impfung mit „Variola-Vaccine-Koktoimmunogen“ zu erzeugen. In Anbetracht der jüngeren Studien über die Größenverhältnisse des Virus (Levaditi und Nicolau [1923]) seien noch die Beobachtungen von de Waële und Sugg (1905), sowie diejenigen von Süpfle (1909) angeführt, aus denen hervorgeht, daß man Tiere erfolgreich immunisieren kann durch Einpflanzung in die Bauchhöhle von Kollodiumsäckchen, welche das lebende Virus enthalten.

### III. Die antigenen Eigenschaften des Schafpocken-Virus.

Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften von Säugetierpocken, mit Ausschluß des schon behandelten Materials, sind anscheinend auf die Komplementbindungsversuche von Manninger (1918) mit Schafpocken beschränkt. Dieser Forscher beobachtete bei Verwendung von Schafpockenschorf als Antigen deutliche Komplementbindung mit dem Serum von 4 experimentell infizierten und anderen spontan erkrankten Schafen. Die komplementbindenden Eigenschaften erschienen 10—31 Tage nach der Impfung resp. 3—23 Tage nach den ersten Krankheitszeichen. Diese Beobachtungen sind trotz ihres Interesses wegen des Fehlens einwandfreier Kontrollen nicht ohne weiteres akzeptabel.

### IV. Die antigenen Eigenschaften des Geflügelpocken-Virus.

Auch auf dem Gebiete der Geflügelpocken sind Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften des Virus nicht sehr zahlreich. Über positive Komplementbindung wurde von Haring und Kofoid (1912) berichtet, welche Autoren Leberextrakte von infizierten Hühnern und ebenso spezifische „Tumorextrakte“ benutzten, während sie das Normalserum von Hühnern für Kontrollzwecke anwandten. Durchwegs negative Resultate mit der Komplementbindung sowohl wie mit der Präzipitinreaktion wurden letzthin von Saito (1926) mitgeteilt, der mit Taubenpocken arbeitete und als Antigene wäßrige und alkoholische Extrakte aus Pockenmaterial und aus den Lebern von kranken und Normal-

tieren verwandte. Es ist von besonderem Interesse, daß, obwohl nicht nur die Krankheit, sondern auch die künstliche Immunisierung eine ausgesprochene Immunität hinterläßt [Manteuffel (1910) u. a.], der Nachweis von viruliciden Eigenschaften *in vitro* bei dieser Infektion erhebliche Schwierigkeiten bereitet [Burnet (1906), Manteuffel (1910), Löwenthal, Kadowaki und Kondo (1925)]. Auch Saito, der diese Frage sorgfältig untersuchte, hatte Schwierigkeiten, ausgesprochene virulicide Wirkung im Reagensglasversuch nachzuweisen, erhielt jedoch etwas bessere Resultate nach Zusatz von Komplement in Form von frischem Tauben- oder Meerschweinchenserum. Normaltaubenserum gab anscheinend etwas bessere Ergebnisse als Normalmeerschweinchenserum, die Wirkung war jedoch in keinem Falle so ausgesprochen, daß der Verfasser selbst bindende Schlüsse daraus gezogen hätte. Es ist offenbar schwer, eine Bedeutung des Komplements in diesen Versuchen mit den durchwegs negativen Ergebnissen der Komplementbindung zu vereinbaren. Es ist fernerhin nicht ganz klar, wie man aus dem *in vitro* Zusatz von Komplement überhaupt Schlüsse über seine Wirkung ableiten kann, wenn das Komplement später durch das Tier selbst noch beim Übertragungsversuch geliefert wird. Obwohl Saito speziell darauf achtete, das für den viruliciden Versuch verwandte Pockenmaterial sehr fein zu verreiben, so inkubierte er möglicherweise die Virusserummischungen nicht lange genug, um eine komplette Inaktivierung zu erzielen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Bindung unter Umständen nur sehr langsam vor sich geht, wie z. B. die Bindung zwischen Antilysin und Bakteriophagen, welche letztere nach Otto und Munter (1923) in manchen Fällen nicht vor 72 Stunden vollkommen beendet ist. Die Unmöglichkeit, den Nachweis einer viruliciden Wirkung *in vitro* auf einwandfreie Weise zu erbringen, findet vielleicht eher eine Erklärung in einer Tendenz der Antikörper, an den Zellen zu haften, als in einem grundlegenden Unterschied in der Immunreaktion. Die gleichen Verhältnisse treffen wir an bei der Immunisierung von Hühnern gegen Vacciniavirus [Löwenthal, Kadowaki und Kondo (1925)] und gegen Lyssa [Kraus und Kreißel (1920) usw.]. Obwohl im allgemeinen der Nachweis von viruliciden oder rabidiciden Antikörpern im Immuneserum verschiedener Säugetiere auf keine wesentlichen Schwierigkeiten stößt, so ist es sehr schwer, diese Antikörper im Serum von Hühnern oder Tauben zu finden, und es bedarf einer sehr intensiven Immunisierung, um nur einen schwachen Immunisierungserfolg zu erzielen. Die Unregelmäßigkeit im Auftreten des viruliciden Antikörpers bei Geflügelpocken hängt deshalb wohl eher von gewissen biologischen Eigentümlichkeiten der Gewebe bei der benutzten Tierart ab, als von einem prinzipiellen Unterschied in den Eigenschaften des Virus selbst. Bestehen doch Anhaltspunkte für eine nahe Verwandtschaft zwischen Säugetierpocken und Geflügelpocken [van Heelsbergen (1920), Toyoda (1924)], obwohl dies von anderen Autoren bestritten wird [Löwenthal, Kadowaki und Kondo (1925), Andervort (1926), Basset (1926), Blauc und Melanidi (1926)].

## V. Die antigenen Eigenschaften des Lyssa-Virus.

### A. Der komplementbindende Antikörper.

Die ersten positiven Ergebnisse wurden von Nedrigailoff und Sawtschenko (1910) mitgeteilt. Diese Autoren behaupten, spezifische Komplementbindung

mit dem Serum eines mit Virus fixe immunisierten Pferdes erhalten zu haben, wobei die Autoren die Extrakte von Speicheldrüsen wutkranker Hunde und Menschen als Antigene verwandten in der Absicht, unspezifische Bindung mit dem Gewebestandteile des Antigens zu vermeiden. Speicheldrüsen von Kaninchen, die an Virus fixe-Infektion gestorben waren, waren nicht brauchbar, und die Autoren machen die Annahme, daß die relativ kurze Inkubationszeit und die schnelle Entwicklung dieser Infektion eine Implantation des Virus in den Speicheldrüsen nicht zustande kommen läßt. Zell (1913), der ebenfalls Speicheldrüsenextrakte als Antigene gegen das Serum von infizierten Tieren prüfte, gibt an, daß die Reaktion sogar schon vor der Ausbildung der klinischen Symptome positiv wurde. Kostrezewski (1920) hat über positive Resultate bei Komplementbindungsversuchen mit den Seren von gegen Tollwut immunisierten Personen berichtet. Dieser Autor verwandte zu seinen Versuchen frisch hergestellte wäßrige Extrakte von Virus fixe-Rückenmark als Antigen. Seine Resultate sind von Interesse, weil sie ebenso deutlich auf eine Reaktion mit dem Substrat des Virus als mit dem Virus selbst hindeuteten. So wurde z. B. gefunden, daß 13 Seren von 14 mit der Pasteur-Methode behandelten Personen Komplementbindung aufwiesen, während von 17 mit der Högyes-Verdünnungsmethode behandelten Personen nur zwei diese Eigenschaften im Serum erwarben. Obwohl dieser Unterschied auch durch einen verschiedenen Immunitätsgrad in beiden Fällen bedingt sein könnte, so liegt es wohl näher, an Unterschiede in der Konzentration der in beiden Immunisierungsmethoden injizierten Substrate zu denken. Letzthin hat ebenso Horowitz-Wlassowa (1926) positive Resultate mitgeteilt mit dem Serum von Kaninchen, welche mit Speicheldrüsenextrakt eines wutkranken Hundes und mit Extrakten von Virus fixe-Rückenmark immunisiert worden waren und ebenso bei Kaninchen nach subduraler Infektion mit Virus fixe. Die für diese Versuche verwandten Antigene waren wäßrige Gehirn- und Rückenmarksextrakte von an Wut verendeten Kaninchen, Gehirn- und Speicheldrüsenextrakte eines wutkranken Hundes und einer wutkranken Katze und Gehirnextrakt eines an Wut verstorbenen Menschen, während als Kontrollantigene ebenso hergestellte Extrakte von Normal-Kaninchen- und -Hundegehirn, sowie Wassermann- und andere Antigene figurierten. Die Komplementbindung wurde nach 4—5 Tagen bei den mit Virus fixe infizierten Tieren und nach 7—10 Tagen bei den immunisierten Tieren positiv. Während im allgemeinen die Reaktion der Immunsereen ebenso stark mit den Lyssaantigenen wie mit den Kontroll-Gehirnantigenen ausfiel, ist es bemerkenswert, daß in 2 Fällen die durch Immunisierung mit wutkranken Speicheldrüsenmaterial hergestellten Immunsereen eine Komplementbindung mit den Lyssa-Gehirnextrakten ergaben. Diese interessanten Versuche sollten mit einer größeren Anzahl von Tieren wiederholt werden.

Im Gegensatz zu den erwähnten Angaben von Kostrezewski konnte Horowitz-Wlassowa keine Komplementbindung mit dem Serum von nach der Pasteurschen Methode immunisierten Personen nachweisen. Gleichfalls negativ verlief der Versuch mit einem Kaninchen, welches 10 subcutane Injektionen von Virus fixe erhalten hatte. In jüngster Zeit haben Kraus und Michalka (1926) über Komplementbindung berichtet bei Kaninchen, welche subcutan mit auf verschiedene Weise abgeschwächten Virus fixe-Gehirnen immunisiert worden waren. Die verwandten Antigene stellten Kokto- und



Glycerinextrakte von Virus fixe-Gehirnen dar. Auf technische Einzelheiten in der etwas komplizierten Herstellung der verschiedenen Antigene kann hier nicht näher eingegangen werden. Die von diesen Autoren berichteten Resultate waren anscheinend in hohem Grade spezifisch. Glusmann und Solowjowa (1927) sowie Schultz, Bulloc und Brewer (1928), die diese Experimente sorgfältig wiederholten, konnten in ihren Versuchen jedoch keinerlei Spezifität nachweisen.

Eine Anzahl anderer Untersucher hat ebenfalls negative Ergebnisse mit der Komplementbindungsmethode zu verzeichnen. Heller und Tomarkin (1907), welche wohl die ersten Versuche auf diesem Gebiete unternahmen, konnten keine Anhaltspunkte für eine spezifische Komplementbindung gewinnen. Sie arbeiteten mit dem Serum von gegen Virus fixe immunisierten Kaninchen und verwandten als Antigen die durch Anwendung von 350 Atmosphären Druck gewonnene Preßflüssigkeit von Lyssa- und Normalgehirnen. Die Reaktionen waren ebenso stark mit den Normal- als mit den Lyssaantigenen. Friedberger (1907) erhielt mit dem Immunserum eines Pferdes keine stärkere Komplementbindung als mit Normalpferdeserum bei Verwendung von Virus fixe-Gehirnen als Antigen. Ebenso verliefen die Versuche von Centanni (1908) und von Donati und Sata (1908—1910) negativ mit den Seren von mit Virus fixe infizierten Kaninchen. Baroni, Ciuca und Jonescu-Mihaiesti (1908) berichteten über negative Ergebnisse bei der Verwendung von wäßrigen Virus fixe-Gehirnextrakten als Antigen mit drei Kaninchen- und einem Schafimmuns serum. Ebenso erhielt Dobrowolskaja (1910) mit Immunhundeserum keine spezifischen Reaktionen, ganz abgesehen davon, daß auch Normalhundeseren gelegentlich mit spezifischen Lyssaextrakten reagierten, und auch in dem von Berry und Mann (1910) mitgeteilten Versuchen mit Kaninchenimmuns serum und wäßrigen Normal- und Lyssaextrakten als Antigen zeigte sich keine Spezifität. Kozewaloff (1910) führte eine neue Versuchstechnik mit der Verwendung alkoholischer Gehirnextrakte ein, welche nach seiner Ansicht die bei wäßrigen Extrakten so ausgesprochene antikomplementäre Eigenschaft in weit geringerem Grade besitzen. Mit dieser Methode sah er nur negative Resultate in 11 Fällen bei lyssamoribunden Kaninchen. Auch die Versuche von Olmstead und Williams (1916) (zitiert nach Park und Williams) führten zu keinen positiven Ergebnissen. Schultz, Bullock und Brewer (1928) konnten keinerlei spezifische Reaktionen mit der Komplementbindungsmethode bei Kaninchen beobachten, welche mit in verschiedener Weise hergestellten Virus fixe-Antigenen immunisiert worden waren. Diese Versuche, in denen Virus fixe-Gehirn und Normalgehirn bei der serologischen Prüfung zur Anwendung kamen, wurden unter Anwendung verschiedener Methoden ausgeführt.

## B. Der präcipitierende Antikörper.

Untersuchungen mit der Präcipitinreaktion haben soweit ersichtlich zu durchweg negativen Ergebnissen geführt. Burmeister (1915) konnte keine spezifischen Präcipitine bei mit Virus fixe infizierten Kaninchen nachweisen, und ebenso liefern die Versuche von Lässer (1927) keinerlei Anhaltspunkte für die Bildung spezifischer Präcipitine. Dieser Autor, der letzthin ausgedehnte Präcipitinversuche nicht nur bei Lyssa, sondern auch bei anderen neurotrophen, filtrierbaren Virusarten ausgeführt hat, verwandte zu seinen Versuchen Kaninchen- und Schafimmuns serum und als Antigene Extrakte, die nach elf

verschiedenen Methoden aus den Gehirnen von lyssakranken Hunden, Kälbern und Kaninchen hergestellt worden waren. Die Kontrollsera waren Normalpferde-, Schaf- und Kaninchenserum, die Kontrollantigene Gehirnextrakte von gesunden Hunden und Gehirnextrakte von mit anderen neurotropischen Vira infizierten Kaninchen. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß Präcipitate sich nicht nur bei Verwendung von Lyssaantigenen, sondern auch mit verschiedenen Kontrollantigenen in wechselndem Maße bildeten. In Anbetracht der Tatsache, daß Lyssavirus offenbar schnell in Glycerin diffundiert [Poor und Steinhardt (1913), Remlinger (1918)], ist es bemerkenswert, daß kein Präcipitat bei Verwendung von Glycerinextrakten von Lyssa-Hundegehirnen auftrat, obwohl eine Anzahl anderer Extrakte desselben Gehirns ausgesprochene Flockung mit dem Lyssaimmunserum zeigten. Schultz, Bullock und Brewer (1928) konnten gleichfalls keine Präcipitine in verschiedenen Kaninchenimmunsereen auffinden. Die in verschiedener Weise aus Virus fixe und Normalkaninchengehirn hergestellten Antigene wurden durch Filtrierung geklärt und mit der Ringmethode auf Präcipitation mit den entsprechenden Immunsereen geprüft. Im Falle, daß die Lyssagehirnextrakte Präcipitation zeigten, war das gleiche bei Verwendung von Normalgehirnextrakt zu beobachten und wenn das eine Antigen negativ reagierte, blieb auch das andere ohne Präcipitation.

### C. Der rabicide Antikörper.

Untersuchungen über die rabiciden Eigenschaften von Immuntiersereen und Immunmenschensereen haben im allgemeinen stets positive Ergebnisse gezeitigt. Schon 1891 konnte Babes nachweisen, daß das Serum eines immunisierten Tieres die Eigenschaft besaß, das Virus in vitro zu inaktivieren. Diese Beobachtung wurde später bestätigt und erweitert von Kraus, Keller und Clairmont (1902), Marie (1904—1911), Remlinger (1905), Schnürer (1905), Semple (1908), Poor und Friedmann (1908), sowie von einer großen Anzahl anderer Autoren. Im Blutserum von gegen Lyssa immunisierten Personen konnten Kraus und Kreißl (1902), Semple (1908), Kostrzewski (1920), Nikolajewa (1925), Alivisatos (1926) und Pererira de Silva (1926) rabicide Eigenschaften nachweisen. Andererseits ist es offenbar sehr schwer, diesen Antikörper im Serum von Tauben und Hühnern selbst nach intensiver Immunisierung aufzufinden [Kraus und Maresch (1902), Marie (1905)]. Obwohl die rabiciden Antikörper mit Leichtigkeit bei in vitro Versuchen im Blute immunisierter Säugetiere demonstriert werden können, so ist ihre Konzentration jedoch offenbar selten groß genug, um entweder eine passive Übertragung oder einen therapeutischen Effekt bei anderen Tieren zu ermöglichen. Die Beobachtungen von Tizzoni und Centanni (1892) über eine therapeutische Wirksamkeit von Antilyssaserum sind offenbar nicht bestätigt worden. Mehr Wahrscheinlichkeit besteht dafür, daß unter gewissen Bedingungen ein passiver Schutz gegen Lyssainfektion möglich ist. Diese Beobachtung, welche zuerst von Babes und Lepp (1899) gemacht wurde, wurde prinzipiell bestätigt von Rodet und Galavielle (1901), Kraus und Holobut (1909), Fermi (1909), Repetto (1909), Murillo (1911), Pfeiler (1913), Kondo (1922), Nikolajewa (1925) u. a. Die Schutzwirkung ist jedoch nicht sehr ausgesprochen, weder wenn das Serum einige Zeit vor dem Virus injiziert wird, noch im Falle, daß das Serum bei gleichzeitiger Injektion auf eine andere Art

und Weise einverleibt wird, wie z. B. auf subcutanem, intravenösem oder intraspinalen Wege. Eine intensivere und schnellere Immunisierung ist anscheinend möglich, wenn das Virus fixe gemischt mit dem Serum für die aktive Immunisierung verwandt wird. Die diesbezügliche Literatur ist letzthin von Kraus, Gerlach und Schweinburg (1926), sowie von Lubinski und Prausnitz (1926) referiert worden und kann hier nicht näher berücksichtigt werden. Uns interessiert in diesem Zusammenhang hauptsächlich die Frage nach der wirklichen Existenz und den physikalischen Eigenschaften solcher Antikörper im menschlichen und tierischen Immunserum.

Unsere Kenntnisse über das Wesen des rabiciden Antikörpers sind leider nur beschränkt. Wir wissen, daß dieser Antikörper thermostabil ist [Friedberger und von Eisler (1907), Kondo (1922), Kraus, Gerlach und Schweinburg (1926)] und Kondo gibt speziell an, daß die rabicide Eigenschaft durch Temperaturen unter 70 Grad C nicht zerstört wird, daß aber vollständige Inaktivierung innerhalb einer halben Stunde bei 80 Grad C stattfindet. Der Einfluß von Zeit und Temperatur bei der Neutralisierung des Virus durch das Antiserum ist ebenfalls näher untersucht worden; während die Neutralisierung bei Zimmertemperatur nur langsam vor sich geht, wirkt Brutschranktemperatur sehr beschleunigend [Murillo (1911)]. Nach Kondo ist die optimale Zeit und Temperatur 2 Stunden bei 37 Grad C. Über das Wesen dieser Inaktivierung ist nur wenig bekannt. Während Nikolajewa (1925) angibt, daß die Bindung eine feste ist, ist nach Marie (1908) die Bindung zwischen Virus und Antikörper nur sehr locker und kann durch Waschen gesprengt werden. Friedberger und von Eisler (1907) behaupten, daß die Inaktivierung nicht nach dem Gesetz der multiplen Proportionen erfolgt. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Frage wären wünschenswert. Obwohl die Spezifität des Antilysserums von einigen Forschern bezweifelt wurde, so glaubt doch die Mehrzahl an eine ausgesprochene Spezifität (Lubinski und Prausnitz).

Die von Lubinski und Prausnitz (1926) sowie von anderen Autoren gemachte Annahme, daß der rabicide Antikörper möglicherweise zum Typus der Pfeifferschen baktericiden Amboceptoren gehört, erscheint durch die zur Stützung für diese Hypothese angeführten Tatsachen keineswegs als begründet. Obwohl es unmöglich ist, eine Beteiligung des Komplements im Tierversuch beim Prüfen auf Inaktivierung auszuschalten, so ist es doch ganz unwahrscheinlich, daß ein solcher baktericider Antikörper für diese Inaktivierung verantwortlich sein sollte, ohne sich mit größerer Regelmäßigkeit bei Komplementbindungsversuchen zu äußern. Wäre das Zustandekommen von positiven Komplementbindungen vorwiegend eine Frage der Konzentration des Antikörpers im Serum, dann sollte es relativ einfach sein festzustellen, welche Konzentration von mit Neutralisierungsversuchen gemessenen rabiciden Antikörpern nötig ist, um einen deutlichen, spezifischen Ausschlag mit der Komplementbindungsmethode zu geben. Wenn man jedoch berücksichtigt, daß die Komplementbindung im allgemeinen als die empfindlichere Methode angesehen wird, ist es erstaunlich, daß die Komplementbindung nur ganz vereinzelt zu positiven Ergebnissen geführt hat. Wäre es etwa möglich, daß der wirksame Antikörper nicht in die Kategorie der komplementbindenden Antikörper gehört, sondern daß die Inaktivierung analog der Inaktivierung des Bakteriophagen durch das Antilysin erfolgt, welcher Prozeß bekanntlich nicht die Gegenwart

von Komplement erfordert? Wir suchen einen baktericiden Antikörper im Antilyssaserum, weil wir von dem Leben des Lyssavirus überzeugt sind. Es ist jedoch schwer, ganz abgesehen davon, ob wir dem Bakteriophagen ein belebtes oder unbelebtes Wesen zuerkennen, einen grundlegenden Unterschied zwischen dem Bakteriophagen und dem Virus von Lyssa, Vaccinia, Herpes usw. aufzustellen, eine Tatsache, auf welche schon Doerr (1923) anspielte. Es wäre vielleicht nutzbringender, auf Grund der bereits gemachten Beobachtungen weiter zu bauen und die Möglichkeit zu erwägen, ob der inaktivierende Antikörper bei Lyssa vielleicht eher zum Typus der Antilysine oder Antitoxine gehört.

## VI. Die antigenen Eigenschaften des Herpes-Encephalitis-Virus.

### A. Der komplementbindende Antikörper.

Kraus und Takaki (1925) haben sich auf Grund von mit der Komplementbindungsmethode gewonnenen Resultaten dafür ausgesprochen, daß mehrere von ihnen untersuchte Fälle von postvaccinaler Encephalitis durch das Herpes-Encephalitis-Virus bedingt waren, und nicht durch das Jennersche Virus. Sie verwandten für diese Versuche Koktoantigene, welche aus Encephalitisgehirnen von infizierten Kaninchen hergestellt worden waren. Diese Antigene wurden gegen Kaninchenimmunsere und gegen die Seren von Encephalitispatienten und -Rekonvaleszenten geprüft. In einer späteren Mitteilung geben Kraus und Takaki (1926) noch an, daß die Komplementbindung bei Verwendung von Koktoantigenen eine Differenzierung des Lyssavirus von anderen neurotrophen Virusarten ermöglichte. Takaki, Bonis und Koref (1926) haben in weiteren Studien über eine Differenzierung des Encephalitis japonica-Virus von dem Levaditistamm des Encephalitisvirus berichtet, und plazieren auf Grund dieser Beobachtungen den Levaditi-Encephalitis-Stamm unter die von Levaditi, Dörr, Luger und Lauda beschriebenen Herpesstämme. Mutermilch und Nicolau (1926) konnten andererseits bei Anwendung der Methode von Kraus und Takaki keine Komplementbindung mit den Seren von 10 Encephalitispatienten und mit 2 Kaninchenimmunsere (Levaditi-Encephalitis-Virus) nachweisen. Diese Autoren geben ferner an, daß die Seren von syphilitischen Patienten öfters Komplement mit Encephalitisantigenen (Gehirnlipoide) binden. Über negative Ergebnisse mit der Komplementbindung wurde ebenfalls von Greenbaum und Harkins (1925) sowie von Zinßer und Tang (1926) berichtet bei serologischen Untersuchungen von mit Herpesvirus immunisierten Kaninchen. Bedson und Crawford (1927) hatten ebenfalls im wesentlichen nur negative Ergebnisse bei Komplementbindungsversuchen mit den Seren hochimmunisierter Meerschweinchen zu verzeichnen, welche gegen wäßrige und alkoholische Extrakte von Meerschweinchen-Herpesläsionen als Antigene geprüft wurden. Obwohl anscheinend gelegentlich spezifische Bindung auftrat, so waren die Resultate niemals eindeutig. Schultz und Hoyt (1928) konnten ebenfalls keine spezifischen komplementbindenden Antikörper im Serum von Kaninchen auffinden, welche gegen einen Stamm von Herpesvirus (Goodpasture) hochimmunisiert worden waren. Es erscheint nach alledem zweifelhaft, ob komplementbindende Antikörper bei mit Herpes immunisierten Tieren tatsächlich auftreten; auf jeden Fall gelingt der Nachweis nicht regelmäßig.

## B. Der präcipitierende Antikörper.

Untersuchungen mit der Präcipitinreaktion haben soweit nur negative Ergebnisse gezeigt. Zinßer und Tang (1926) sahen keinerlei Präcipitate mit Kaninchenimmenserum und den entsprechenden Filtraten, und ebenso erhielten Bedson und Crawford (1927) nur negative Resultate mit der Flockungs- und Ringmethode bei der Prüfung von Meerschweinchen-Immunsereen gegen wäßrige und alkoholische Extrakte von Meerschweinchen-Herpesläsionen. Auch die Untersuchungen von Schultz und Hoyt (1928) mit den Seren von gegen Herpes immunisierten Kaninchen lieferten keine spezifischen Resultate. Diese Seren wurden mit Kokto- und gewöhnlichen wäßrigen Extrakten von herpetischen und normalen Kaninchengehirnen untersucht, indem die durch Zentrifugierung oder Filtration geklärten Extrakte auf die entsprechenden Seren überschichtet wurden. Diese Versuche führten wie erwähnt zu keinerlei spezifischen Reaktionen.

## C. Der virulicide Antikörper.

Hinsichtlich des Auftretens virulicider Antikörper bei Herpes-Encephalitis bestehen offenbar Meinungsverschiedenheiten, wenigstens verliefen die anfänglichen Versuche fast durchweg negativ. Späteren Untersuchern gelang jedoch der Nachweis dieser Antikörper mit größerer Regelmäßigkeit. Technische Verschiedenheiten in der Anstellung des Mischungsversuches spielen unzweifelhaft eine bedeutsame Rolle in dem Zustandekommen der Divergenzen. Levaditi und seine Mitarbeiter (1920, 1922) konnten virulicide Antikörper im Serum von immunisierten Tieren sowie in menschlichen Rekonvaleszentenseren nur ausnahmsweise auffinden. Ebenso bemühten sich Doerr und Voechting (1920) vergebens um den Nachweis dieser Antikörper im Blutserum von herpes-immunen Kaninchen. Auch die Versuche von Blanc, Tsiminakis und Caminopetros (1921), Morelli (1922), Luger und Lauda (1925) und Perdrau (1925) auf diesem Gebiete verliefen negativ. Andererseits haben jedoch Loewe und Strauß (1921) und ebenso Kling, Davide und Liljenquist (1922) mitgeteilt, daß ihnen der Nachweis von viruliciden Antikörpern im Serum von Encephalitis-Rekonvaleszenten geglückt ist und Flexner und Amoß (1925), Greenbaum und Harkins (1925), Zinßer und Tang (1926) und Mc Kinley und Holden (1926) haben virulicide Eigenschaften im Serum von immunisierten Kaninchen angetroffen. Nach Bedson und Crawford (1927) erscheinen diese Antikörper im Serum von herpes-infizierten Meerschweinchen 7—9 Tage nach der Impfung oder ungefähr kontemporär mit dem Auftreten der allgemeinen Immunität. Schultz und Hoyt (1928) konnten ebenfalls virulicide Antikörper im Serum von immunisierten Kaninchen demonstrieren. Über das Wesen und die physikalischen Eigenschaften des Immunkörpers liegen noch keine näheren Mitteilungen vor.

## VII. Die antigenen Eigenschaften des Herpes-Zoster und des Varicella-Virus.

Kolmer (1916), Dold (1916), Girard (1918) und Langer (1919) haben über positive Ergebnisse mit der Komplementbindungsmethode berichtet. Die verwandten Antigene waren hauptsächlich aus Varicellapusteln hergestellt worden. Eine größere Anzahl von Untersuchern haben sich speziell der

Komplementbindung bedient, um die Verwandtschaft zwischen Varicella- und Herpeszostervirus zu beweisen. So haben im Kreuzversuch de Lange (1923), v. Bókay (1924) und speziell Netter und Urbain (1924—1926) über positive Ergebnisse berichtet. Andererseits kamen Todorowitsch (1925) und Lauda und Silberstern (1926) bei einer Wiederholung dieser Versuche unter Anwendung der Netter-Urbainschen Methodik zu negativen Ergebnissen. Lauda und Silberstern fügen noch hinzu, daß die negativen serologischen Ergebnisse nicht notwendigerweise gegen eine Verwandtschaft der beiden Erkrankungen sprechen. Knöpfelmacher (1923), der durch lokale Impfung mit dem Virus einen Schutz gegen Reinfektion mit Varicellenvirus erreichte, konnte keine komplementbindenden Antikörper in dem Serum von solchen erfolgreich geimpften Personen nachweisen.

## VIII. Die antigenen Eigenschaften des Poliomyelitis-Virus.

Die Einschließung dieses Virus in die Kategorie der ultravisiblen Virusarten kann nur mit Vorbehalt geschehen, denn, obwohl es bekannt ist, daß das Poliomyelitisvirus gewöhnliche Filterkerzen passiert [Landsteiner und Levaditi (1909), Flexner und Lewis (1909)], so ist seine Größe noch nicht mittels der Ultrafiltrationsmethode näher bestimmt worden. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß das Virus nicht in diese Gruppe von Krankheitserregern gehören würde, falls die sogenannten „globoid bodies“, die von Flexner und Noguchi (1913), Amoß (1917), Smillie (1918), Heist, Solis-Cohen und Kolmer (1918) u. a. bei Kultivierungsversuchen beschrieben worden sind, tatsächlich das Virus darstellen. Die ätiologische Bedeutung dieser Körperchen ist jedoch noch keineswegs sichergestellt [Amoß (1926)]. Gegen die Annahme, daß der Krankheitserreger zur Gruppe der Streptokokken gehört [Rosenow (1916—1926), Mathers (1916), Nuzum und Herzog (1916), Davis (1919) u. a.] sind ebenfalls von einer Anzahl Autoren gewichtige Einwände gemacht worden [Bull (1917), Kolmer, Brown und Freese (1917), Williams (1917), Sherwood und Downs (1919), Amoß und Ebersson (1918), Tsen (1918), Amoß (1926), Rivers (1927)]. Anscheinend erfährt die natürliche Resistenz gegen Streptokokken und gegen andere Mikroben bei Poliomyelitis wie auch bei anderen durch filtrierbare Viren hervorgerufenen Infektionen eine so gründliche Durchbrechung, daß eine Isolierung dieser Sekundärbakterien von den Läsionen recht häufig gelingt. Was immer die Ätiologie dieser Krankheit sein mag, so erscheint es doch angezeigt, das Poliomyelitisvirus wegen seiner nachgewiesenen Filtrierbarkeit, seiner neurotrophen Eigenschaften und aus anderen Gründen vorläufig unter die allgemeine Klasse der ultravisiblen Virusarten einzureihen.

### A. Der komplementbindende Antikörper.

Lebredo und Recio (1910) berichteten, daß ihnen unter drei Poliomyelitis-Rekonvaleszentensera in einem Falle der Nachweis von komplementbindenden Antikörpern gelang; sie verwandten als Antigene für ihre Versuche verschiedene Organextrakte eines an Poliomyelitis verstorbenen Patienten. Über positive Resultate mit der Cerebrospinalflüssigkeit von Poliomyelitisfällen haben Neustädter und Banzhaf (1917) berichtet. Diese Autoren verwandten als Antigene trypsinverdaute Berkefeldt- oder Heim-Filtrate von wäßrigen Aufschwemmungen des Rückenmarks oder Gehirns von mit Poliomyelitis infizierten Affen, während ihnen als Kontrollantigene Streptokokken-, Meningokokken- und Tuberkelbacillen-Emulsionen sowie Wassermann-Antigene dienten. Trypsinverdaute Aufschwemmungen von Normal-Gehirn- und Normal-Rückenmark wurden offenbar nicht mit eingeschlossen, während für weitere Kontrollzwecke Cerebrospinalflüssigkeit und Blutserum von nicht an Poliomyelitis Erkrankten untersucht wurden. Unter 42 Proben von Cerebrospinalflüssigkeit, die von

festgestellten oder verdächtigen Fällen stammten, gaben 53,5% positive Reaktionen, 27,9% zweifelhafte Ausschläge und 9,5% reagierten nicht. Die beiden untersuchten Poliomyelitisseren gaben gleichfalls negative Resultate. In einzelnen Fällen trat Komplementbindung auch bei den Kontroll-Spinalflüssigkeiten ein. Die Autoren schlossen aus den erwähnten Versuchen, daß der Komplementbindung ausgesprochener diagnostischer Wert bei dieser Erkrankung zukommt. Kolmer und Freese (1917) andererseits sind der Ansicht, daß diese Untersuchungsmethode keinen praktischen Wert für die Diagnose von Poliomyelitis besitzt in Anbetracht der unregelmäßigen und nur schwach angedeuteten Ausschläge. Diese Forscher benutzten als Antigene neben alkoholischen und wäßrigen Gewebeextrakten von Poliomyelitisleichen sowie von normalen menschlichen und tierischen Geweben noch bakterielle Extrakte (Diplokokken, Streptokokken und andere Bakterien), die von einer Anzahl verschiedener Mikroorganismen hergestellt waren, welche die Autoren aus der Spinalflüssigkeit und aus den Organen von Poliomyelitisleichen isoliert hatten und welche nach ihrer Meinung bloß Begleitbakterien darstellten [(Kolmer, Brown und Freese (1917)]. Während die alkoholischen Extrakte stets negativ reagierten, gaben die wäßrigen Extrakte, die aus Nervensubstanz von Poliomyelitisleichen hergestellt worden waren, in 6–16% Bindung mit Cerebrospinalflüssigkeit von Poliomyelitisfällen und analog hergestellte spezifische Leberextrakte sogar in 15–17%. Bei der Mehrzahl dieser Reaktionen, die im allgemeinen nach dem fünften Krankheitstage auftraten, war jedoch kein Parallelismus zwischen der Stärke der Reaktion und der Schwere und Dauer der Krankheit vorhanden. Es ist ferner bemerkenswert, daß Normal-Milzantigene noch 5–7% positive Reaktionen bedingten und daß außerdem Cerebrospinalflüssigkeit von Paretikern noch positiv mit den Poliomyelitisfällen reagierte. Cerebrospinalflüssigkeit von verdächtigen Poliomyelitisfällen gab in 6–9% der Fälle Komplementbindung mit den erwähnten polyvalenten bakteriellen Antigenen. Unter einer größeren Anzahl Blutproben von Poliomyelitispatienten zeigten bloß 2–4% positive Komplementbindung mit einigen der wäßrigen Poliomyelitisantigene. Es scheint daher, daß komplementbindende Antikörper im Blute bei dieser Infektion nur ganz ausnahmsweise aufgefunden worden sind. Von Interesse sind ferner noch in diesem Zusammenhange die Mitteilungen von Eckert (1911) und von Schottmüller (1912) über das Auftreten von positiven Wassermannreaktionen bei Poliomyelitisseren, welches als erneuter Hinweis dafür gelten kann, daß die Möglichkeit unspezifischer Reaktionen im Verlaufe von Infektionskrankheiten und Immunisierungsprozessen bei allen serologischen Prüfungen mehr als bislang berücksichtigt werden sollte.

Durchweg negative Beobachtungen mit der Komplementbindung sind von Wollstein (1908), Gay und Lucas (1910) und von Römer und Joseph (1910) gemacht worden. Wollstein prüfte Poliomyelitisseren gegen wäßrige Organextrakte von Poliomyelitisleichen und gegen Cerebrospinalflüssigkeit von akuten Fällen. Gay und Lucas untersuchten Blutserum und Spinalflüssigkeit während und nach der Krankheit auf Komplementbindung mit wäßrigen Rückenmarkextrakten von infizierten Affen und ebenfalls mit Serum und Liquor von solchen Tieren, während Römer und Joseph das Serum und den Liquor von Poliomyelitispatienten sowohl wie von infizierten Affen mit wäßrigen und Antiforminextrakten prüften, die vom Rückenmark infizierter Menschen und Affen

hergestellt worden waren. Die Angabe der letzteren Autoren, daß das Serum hochimmunisierter Affen keine Komplementbindung ergab trotz des Gehaltes an inaktivierenden Antikörpern verdient in Anbetracht der bei den anderen filtrierbaren Vira gemachten Ausführungen besonders hervorgehoben zu werden.

Die mit Cerebrospinalflüssigkeit gewonnenen positiven Resultate bei Poliomyelitis zusammen mit dem fast durchweg von allen Autoren beobachteten Fehlen komplementbindender Antikörper im Blutserum sind von besonderem Interesse angesichts der Tatsache, daß virulicide Antikörper leicht im Blute immuner Personen aufgefunden werden können, während ihr Nachweis im Liquor offenbar auf erhebliche Schwierigkeiten stößt [Flexner, Clark und Amoß (1914), Flexner und Amoß (1917)]. Diese Beobachtungen machen es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die positive Komplementbindung mit Liquor nicht auf einer spezifischen Reaktion des Virus mit einem spezifischen Antikörper beruhen kann, sondern wohl eher auf einem unspezifischen Mechanismus basiert wie das Auftreten positiver Wassermannscher Reaktionen bei anderen Infektionskrankheiten.

Von Interesse sind schließlich noch einige von Amoß (1917) mitgeteilte Versuche, in denen dieser Forscher 10 Affen mit Kulturen der „globoid bodies“ von Flexner und Noguchi (1913) immunisierte und die so erhaltenen Seren gegen ein aus diesen Kulturen hergestelltes Antigen im Komplementbindungsversuch auswertete. Alle diese Seren reagierten negativ mit zwei Ausnahmen, die von hochimmunisierten Tieren stammten, welche 18 intraspinale und 12 intraperitoneale Injektionen von Massenkulturen erhalten hatten. Trotz dieser intensiven Vorbehandlung jedoch und trotz der positiven Komplementbindungsreaktion waren diese beiden Sera nicht imstande, das Poliomyelitisvirus in vitro zu inaktivieren. Das gleiche Antigen ergab außerdem keine Komplementbindung mit den Seren von Poliomyelitis-Rekonvaleszenten und von infizierten Affen.

### **B. Der präcipitierende Antikörper.**

Soweit ersichtlich sind die einzigen Versuche auf diesem Gebiete von Rosenow (1924, 1926) unternommen worden. Dieser Autor erhielt Präcipitinreaktion beim Kontakt des Nasopharyngealsekrets von Poliomyelitispatienten mit einem Antipoliomyelitisserum, welches er durch Immunisierung mit einem von ihm als Erreger dieser Infektion angesprochenen pleomorphen Streptokokkus erhalten hatte (1916—1921). Da jedoch die ätiologische Bedeutung der Streptokokken für Poliomyelitis keineswegs als geklärt angesehen werden kann, haben diese Versuche in diesem Zusammenhange nicht mehr Bedeutung als eine Präcipitinreaktion zwischen beliebigen Streptokokken und einem Antistreptokokkenserum.

### **C. Der virulicide Antikörper.**

Wenn wir auch in diesem Referate keine Stellung zu der Frage nach dem eigentlichen Wesen des Poliomyelitisvirus nehmen, so ist es doch für uns von besonderem Interesse, auf gewisse Ähnlichkeiten in seinem Verhalten mit den Eigenschaften der vorher besprochenen ultravisiblen Virusarten aufmerksam zu machen. Wir haben nachdrücklich darauf hingewiesen, daß das Auftreten spezifischer komplementbindender Antikörper im Immunserum von Mensch und Tier bei diesen Infektionen als in hohem Grade fraglich erscheinen muß



und daß die eigentliche Immunreaktion des Virus auf das Erscheinen von inaktivierenden, viruliciden Antikörpern beschränkt zu sein scheint. Virulicide Eigenschaften im Serum poliomyelitisimmuner Affen sind von Römer und Joseph (1910), Levaditi und Landsteiner (1910), Leiner und Wiesner (1910), Flexner und Lewis (1910), Neustaedter und Banzhaf (1917), Abramson und Gerber (1918) sowie von anderen Autoren nachgewiesen worden. Ebenso ist dieser Antikörper im Serum von immunisierten Schafen [Kraus (1911), Pettit (1918)] sowie im Immunserum anderer Tierarten [Flexner (1911)] aufgefunden worden. Die Gegenwart dieses Antikörpers im Serum von Poliomyelitispatienten wurde von Netter und Levaditi (1910), Flexner und Lewis (1910), Müller (1911), Netter (1913) u. a. beschrieben. Wie Anderson und Frost (1911), Kling und Levaditi (1913) und Pignot (1913) gezeigt haben, tritt die virulicide Eigenschaft auch im Serum von Abortivfällen in Erscheinung; nach Kling und Levaditi gelingt dieser Nachweis sogar bei solchen Individuen, die bloß in engem Kontakt mit Poliomyelitisfällen gewesen sind und wahrscheinlich nur eine unerkannte latente Infektion durchgemacht haben. Der virulicide Antikörper kann unter Umständen schon am dritten Krankheitstage vorhanden sein (Kling und Levaditi) und kann im Serum von Rekonvaleszenten über mehrere Monate und selbst Jahre hinaus persistieren [Müller (1911), Flexner und Clark (1911)] u. a. Die präventive Schutzwirkung des Immunserums wurde von Flexner und Lewis (1910) im Affenversuch einwandfrei nachgewiesen. Wie bekannt, ist die Konzentration des viruliciden Antikörpers im menschlichen Rekonvaleszentenserum anscheinend manchmal so groß, daß eine Therapie mit Rekonvaleszentenserum bei früher Administration des Serums von vielen Autoren mit Erfolg ausgeführt worden ist [Netter und Mitarbeiter (1911—1916), Flexner (1916), Wells (1916), Petty (1916), Amoß und Chesney (1917), Singher (1917), Draper (1917, 1925), Amoß (1922, 1926), Shaw, Thelander und Fleishner (1925) u. a.]. Die genaue Natur des für die Inaktivierung des Virus verantwortlichen Antikörpers ist nicht näher bekannt; angesichts der negativen Komplementbindungsversuche mit Immunseren dürfte er wohl kaum zum Typus der Bakteriolyse gehören. Es ist vielmehr durchaus wahrscheinlich, daß der virulicide Antikörper in eine Klasse mit den bei den übrigen filtrierbaren Vira nachgewiesenen inaktivierenden Antikörper zu plazieren ist, welche ihrerseits wiederum dem Antibakteriophagenlysin ähneln und wohl den Antitoxinen in vieler Hinsicht nahestehen. Sollte eine solche Auffassung sich im Verlaufe weiterer Untersuchungen bestätigen, so würde sich daraus die Wahrscheinlichkeit voraussehen lassen, daß das Poliomyelitisvirus in Wirklichkeit von viel einfacherer Organisation und von viel kleineren Dimensionen sein muß als die „Globoid bodies“ von Flexner und Noguchi.

## IX. Die antigenen Eigenschaften verschiedener anderer filtrierbarer Virusarten.

Spezielle Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften anderer filtrierbarer Virusarten, wenigstens soweit sie in das Gebiet der ultravisiblen Vira gehören, sind offenbar nur in beschränktem Maße ausgeführt worden. Selbst diese Untersuchungen können hier nicht ausführlich besprochen werden und

der Verfasser muß sich auf eine mehr allgemeine Darstellung dieses Gebietes beschränken. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit wird es sein, speziell die Eigentümlichkeiten des antigenen Verhaltens dieser filterpassierenden Vira zu betonen, in denen diese den bereits besprochenen ultravisiblen Virusarten ähneln.

So ist es z. B. auffallend, daß bei der Maul- und Klauenseuche, einem anderen echten ultravisiblen Virus, Komplementbindungsversuche so gut wie negativ verlaufen sind, während virulicide Eigenschaften sich leicht im Immuns serum nachweisen lassen. Die von Ernst (1921—1922) mitgeteilten vereinzelt positiven Komplementbindungen sind von diesem Autor selbst nicht als absolut spezifisch bezeichnet worden. Vollkommen negative Resultate wurden erhalten von Mezincescu, Baroni und Calinescu (1923), Waldmann und Trautwein (1922—1923) und Schöning (1927). Andererseits ist die Gegenwart virulicider Antikörper im Serum von infizierten Tieren seit den Arbeiten von Löffler und Frosch (1897) und Nocard (1903) wohlbekannt wie auch die von einer großen Anzahl von Autoren festgestellte Möglichkeit der passiven Übertragung einer Schutzwirkung auf andere empfängliche Tierarten durch das Immuns serum hochimmunisierter Tiere [Löffler (1899 bis 1914), Löffler und Uhlenhuth (1901), Nocard (1903), Matschke (1914), Nevermann (1915), Himmel (1920), Uhlenhuth (1920), Ernst (1921), Gebhardt (1922), Waldmann (1922), Graf (1924), Renner (1925), Prieve (1927) und viele andere Autoren].

Während bei Rinderpest Ruppert (1919) über positive Ergebnisse mit der Präcipitinreaktion berichtete, verliefen die Präcipitin- und Komplementbindungsversuche von Angeloff (1917), Schern und Mrowka (1919) und von Curasson (1923) negativ. Trotz des Fehlens dieser Antikörper ist eine passive Immunisierung mit dem Serum immuner Tiere möglich [Semmer (1893), Nencki, Sieber und Wyznikiewicz (1899), Tokishige (1897), Koch (1897), Theiler (1898), Kolle und Turner (1898), Nicolle und Adil-Bey (1899—1902), Rogers (1900) und viele andere Autoren]. Nach Albrecht (1927) ist die spezifische Schutzwirkung des Immuns erums wahrscheinlich auf den Gehalt an viruliciden Antikörpern zurückzuführen.

Bei Geflügelpest, einem anderen echten Ultravirus [Andriewsky (1915), Doerr und Pick (1915)], hinterläßt ein Anfall der Krankheit eine solide Immunität [vgl. Gerlach (1927)] und veranlaßt das Entstehen von in vitro nachweisbaren viruliciden Antikörpern im Blutserum [von Ostertag und Bugge (1907), Kraus und Doerr (1908), Jouan und Staub (1920) u. a.]. Auch hier kann eine passive Immunität mit dem Serum immuner Tiere auf empfängliche Individuen übertragen werden [Maue (1904), Kraus und Loewy (1915), Jouan und Staub (1920), Rhoda Erdmann (1920) u. a.]. Wie aus dem Referat von Geiger (1923) hervorgeht, finden sich die gleichen Eigenschaften auch im Serum von Tieren, die gegen das Virus von Hog cholera immunisiert worden sind.

### Schlußbemerkungen.

Wenn wir die wichtigsten Tatsachen, welche ein kritisches Studium der Literatur von den antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten zutage gefördert hat, nochmals kurz überblicken, so kann man sich der Einsicht nicht verschließen, daß alle echten Ultravira, mit Einschluß des Bakteriophagen, hinsichtlich ihres antigenen Verhaltens eine Sonderstellung einnehmen, welche

sie prinzipiell von den höher organisierten Mikroorganismen [Bakterien, Spirochäten und sichtbare filtrierbare Vira wie Pleuropneumonie (Dahmen und Ziegler, 1927)] und von den mehr komplexen Eiweißkörpern unterscheidet. Obwohl zur Zeit über das Ausmaß und die Tragweite dieses Unterschieds nur Spekulationen angestellt werden können, so liegt doch genug gutfundiertes Beweismaterial vor, um diesen Unterschied als einen grundlegenden und gesetzmäßigen erkennen zu lassen. Es ist, wie in der Einleitung näher ausgeführt wurde, aller Wahrscheinlichkeit nach ein Unterschied im antigenen Verhalten, wie er von Zinßer auf Grund theoretischer Erwägungen für die von ihm aufgestellten zwei großen Kategorien von Antigenen gefordert wurde. Im Gegensatz zu dem leicht zu erbringenden Nachweis spezifischer komplementbindender und präcipitierender Antikörper in antibakteriellen Seren scheint es außer Zweifel, daß Immunisierung mit den echten ultravisiblen Virusarten im allgemeinen nicht die Bildung von Antikörpern dieses Typus veranlaßt. Dafür spricht eine große Anzahl von z. T. auf einwandfreie Weise aufgeführten, negativ verlaufenen Untersuchungen. Die Spezifität der in dieser Hinsicht von einigen Autoren berichteten positiven Resultate muß wegen des Mangels ausreichender Kontrollen in hohem Grade als fraglich erscheinen. Obwohl man in der Regel geneigt ist, positiven Beobachtungen mehr Bedeutung beizumessen als negativen Ergebnissen, so ist das Fehlen einer biologischen Eigenschaft unter Umständen von der gleichen Tragweite wie die Beschreibung ihres Auftretens.

Viele Anhaltspunkte sprechen dafür, daß die bislang mitgeteilten positiven Ergebnisse mit der Komplementbindungsmethode und mit der Präcipitinreaktion in Wirklichkeit als unspezifische Ausschläge zu bewerten sind, die nichts mit der eigentlichen Immunreaktion des Virus zu tun haben. Es ist darum zu erwarten, daß eine praktische Auswertung der in diesem Übersichtsreferat exponierten Kriterien zu aufschlußreichen Beobachtungen auf diesem schwierigen Arbeitsgebiet führen wird, welches leicht zu Trugschlüssen verleiten kann, die offenbar von früheren Untersuchern nicht immer vermieden worden sind. Der Wert solcher zukünftigen Studien wird hauptsächlich von der Vollständigkeit der mannigfachen Kontrollexperimente abhängen, die für eine objektive Beurteilung des Sachverhaltes unerläßlich sind. Bei solchen Infektionen wie Vaccinia und Variola, die erfahrungsgemäß stets mit einer sekundären bakteriellen Invasion verquickt sind, wird sich das Hauptaugenmerk auf diese konkomitierenden bakteriellen Antigene zu richten haben. Da individuelle Unterschiede im antigenen Verhalten bei zu der gleichen Spezies gehörenden Bakterien bestehen, ist es nicht nur nötig, strikt homologes Ausgangsmaterial für die Kontrollen zu verwenden, sondern zugleich eine Anzahl verschiedener von den Läsionen isolierter Begleitbakterien einzuschließen. Da wir ferner beim Studium der ultravisiblen Virusarten notwendigerweise nicht ohne das Substrat auskommen können, so verdient außerdem die Möglichkeit der durch diese Gewebestandteile veranlaßten spezifischen und unspezifischen Reaktionen weitere Berücksichtigung. Nicht nur die Rolle konkomitierender antigenen Substanzen ist jedoch von Bedeutung für dieses Problem, sondern ebenso, in nicht minderem Grade, die Gegenwart unspezifischer Eigenschaften im Serum der Versuchstiere, die entweder spontan, natürlich vorkommen, oder im Verlaufe der Krankheit, resp. während der Immunisierung, gebildet werden, wie aus den positiven Wassermannschen Reaktionen bei nicht-

syphilitischen Infektionen bekannt ist. Diese Fehlerquelle fällt besonders ins Gewicht bei Verwendung lipoider Antigene, wie Gehirnextrakte usw. Angesichts einer solchen Situation muß es natürlich die Aufgabe derjenigen werden, die behaupten, spezifische Resultate erhalten zu haben, den Gegenbeweis gegen die hier vertretene Auffassung anzutreten.

Obwohl die mit der Komplementbindungsmethode und der Präcipitinreaktion gewonnenen Ergebnisse nach dem Gesagten als höchst unzuverlässig erscheinen müssen, so ist der Nachweis virulicider Qualitäten im Immenserum im allgemeinen mit großer Regelmäßigkeit und Sicherheit gelungen. Die Frage, welche sich naturgemäß erhebt, ist die nach dem Mechanismus dieser Immunitätsreaktionen. Ist der betreffende Antikörper vom Typus der Amboceptoren, der zu seiner Funktion der Mitwirkung von Komplement bedarf, oder gehört er in die Klasse der Antitoxine, der einfachen inaktivierenden, neutralisierenden Immunkörper? Obwohl diese Frage gegenwärtig nicht mit Sicherheit beantwortet werden kann, so zwingt uns die einfache, logische Deduktion, diesen Antikörper als den Antitoxinen und Antifermenten nahestehend zu betrachten. Zunächst findet sich kein Parallelismus zwischen dem Gehalt an komplementbindenden und inaktivierenden Antikörpern im Serum, derart, daß ein hochwirksames virulicides Serum unter Umständen keinerlei Komplementbindung gibt. Fernerhin ist eine auffallende Inkongruenz im Auftreten und Verschwinden der beiden Eigenschaften von vielen Autoren beobachtet worden; während der komplementbindende Antikörper in der Regel vor dem viruliciden Antikörper auftritt und ebenso wieder vor ihm verschwindet, persistiert der letzte öfters über lange Zeiträume im Serum immuner Individuen. Während der komplementbindende Antikörper anscheinend als unspezifische Reaktion auf die Mischinfektion als solche auftritt, steht die virulicide Eigenschaft in unverkennbarer Beziehung zu der nachfolgenden spezifischen Immunität. Wie von vielen Autoren angenommen wird, ist der virulicide Antikörper ebenfalls der Träger der Gewebeimmunität, die zusammen mit den humoralen Vorgängen für den Schutz gegen Reinfektion verantwortlich ist. Die eigentliche Immunreaktion der ultravisiblen Virusarten scheint daher in eigenartiger Weise auf die Bildung von spezifischen viruliciden Antikörpern beschränkt zu sein.

Die Beziehungen des viruliciden Antikörpers zur wahren Immunität äußern sich fernerhin auf interessante Weise bei einem Vergleich zwischen der antibakteriellen Immunität einerseits und der Schutzwirkung, die sowohl nach Intoxikationen wie nach dem Überstehen einer durch ein ultravisibles Virus hervorgerufenen Infektion erworben wird. Während bakterielle Infektionen, soweit nicht eine Beteiligung von Exotoxinen in Betracht kommt, trotz des Auftretens agglutinierender, komplementbindender und präcipitierender Antikörper im allgemeinen nur selten eine langdauernde Immunität hinterlassen, so folgt eine solide und dauerhafte Immunität, wie wir sie nach Intoxikationen zu sehen gewohnt sind, fast regelmäßig nach einer durch ein Ultravirus bedingten Erkrankung. In Anbetracht der damit Hand in Hand gehenden verschiedenartigen Möglichkeiten für eine Serumtherapie wäre es von nicht geringem Interesse, die Ursache für diesen prinzipiellen Unterschied zwischen antimikrobischer und antitoxischer oder Antivirusimmunität näher zu ergründen. Möglicherweise treten die Ultravira sowie Toxine und fermentähnliche Substanzen wegen ihrer niedrigen physikalischen und chemischen Organisation wie

auch wegen gewissen Eigentümlichkeiten in ihrer Affinität zu gewissen Zellterritorien, in engeren Kontakt mit den antikörperbildenden Körperzellen und veranlassen eine lebhaftere und mehr spezialisierte Abwehrfunktion als diejenige, welche nach der Assimilierung artfremden Eiweißes in anderer Form, sei es als intakter Parasit oder als aufgelöstes Bakterienprotein, zustande kommt. Es ist zu hoffen, daß ein weiterer experimenteller Ausbau dieser theoretischen Erwägungen uns wertvolle Aufschlüsse über das eigentliche Wesen der betreffenden Immunitätsreaktionen vermitteln wird.

#### Literatur.

- Abramson, H. L. and H. Gerber: Active immunity in experimental poliomyelitis. *Journ. of immunol.* Vol. 3, p. 435. 1918.
- Albrecht, B.: Rinderpest. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. 3. Aufl. Bd. 9, S. 29. Jena, Berlin-Wien 1927.
- Alivisatos, G. P.: Neue Erfahrungen bei der Schutzimpfung gegen Lyssa durch das ätherisierte „Virus fixe“. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Abt. I, Orig., Bd. 98, S. 394. 1926.
- Amoß, H. L.: The cultivation and immunological reactions of the globoid bodies in poliomyelitis. *Journ. of exp. med.* Vol. 25, p. 545. 1917.
- The diagnosis and serum treatment of anterior poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 68, p. 994. 1917.
- The serum treatment of acute poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 76, p. 110. 1921.
- Communicability and serum treatment of poliomyelitis. *New York state journ. of med.* Vol. 22, p. 256. 1922.
- Is epidemic poliomyelitis preventable and does a specific form of treatment of the disease exist? *Bull. New York acad. of medicine.* Vol. 2, p. 456. 1926.
- and A. M. Chesney: A report on the serum treatment of twenty six cases of epidemic poliomyelitis. *Journ. of exp. med.* Vol. 25, p. 581. 1917.
- and F. Ebersohn: Therapeutic experiments with Rosenows anti-poliomyelitic serum. *Journ. of exp. med.* Vol. 27, p. 309. 1918.
- Anderson, J. F. and W. H. Frost: Abortive cases of poliomyelitis; an experimental demonstration of specific immune bodies in their blood serum. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 56, p. 663. 1911.
- Andervort, H. B.: The relation between the virus of epithelioma contagiosum and vaccine virus. *Proc. of the soc. of exp. biol. a. med.* Vol. 24, p. 2. 1926.
- Andriewsky, P.: L'ultrafiltration et les microbes invisibles. I. La peste des poules. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 75, S. 90.* 1915.
- Angeloff, S.: Auftreten und Bekämpfung der Rinderpest im Königreich Bulgarien während des Balkankrieges. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 43, S. 383. 1917.
- v. Angerer, K.: Beiträge zum Bakteriophagenproblem. *Arch. f. Hyg.* Bd. 92, S. 312. 1924.
- Armand-Delille, P. F.: Déviation du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 65, p. 417.* 1908.
- Arnaud, F.: La variole hémorragique; ses causes, sa nature, ses lésions viscérales. *Rev. de méd.* Tome 19, p. 303. 1899.
- Arndt: Studien zur Immunität und Morphologie bei Vaccine. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., Bd. 47, S. 237.* 1908.
- Arnold, L. and E. Weiß: A study of antigenic properties of bacteriophage. *Journ. of infect. dis.* Vol. 34, p. 317. 1924.
- — A study of bacteriophage with antibacteriophage serum. *Journ. of infect. dis.* Vol. 35, p. 505. 1924.
- — The Twort-d'Herelle phenomenon; the resemblance of bacteriophage to toxins and ferments. *Journ. of infect. dis.* Vol. 35, p. 603. 1924.
- — Isolation of bacteriophage free from bacterial proteins. *Journ. of infect. dis.* Vol. 37, p. 411. 1925.

- Arnold, L. and E. Weiß: Bacterial protein-free bacteriophage prepared by tryptic digestion. *Journ. of immunol.* Vol. 12, p. 393. 1926.
- Artz, L. und W. Kerl: Variola und Flecktyphusstudien an den bosnischen Rückwanderern aus dem Balkan. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 26, S. 787. 1913.
- Asheshov, I. N.: Pouvoir antigène du bactériophage inactivé. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 93, p. 1327. 1925.
- Babès: Bakteriologisches vom VII. internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie zu London, August 1891. *Ref.: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 10, S. 767. 1891.
- et Lepp: Recherches sur la vaccination antirabique. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tome 3, p. 384. 1889.
- Baroni, V., M. Ciuca et Jonescu-Mihaiesti: Recherches sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum et les extraits d'organes d'animaux vaccinés contre la rage. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 65, p. 96. 1908.
- Basset, J.: Variole aviaire et vaccine. Immunité dans la variole aviaire. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 94, p. 525. 1926.
- Bechhold, H. und G. Villa: Die Sichtbarmachung subvisibler Gebilde. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 105, S. 601. 1925—1926.
- Becker: Über die Wirkung des Diphtherie-Antitoxins in vitro und in vivo. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 52, S. 402. 1927.
- Béclère, A., Chambon et Ménard: Études sur l'immunité vaccinale. Troisième mémoire. Le pouvoir antivirulent du sérum de l'homme et des animaux immunisés contre l'infection vaccinale ou variolique. *Ann. de l'inst. Pasteur.* Tome 13, p. 81. 1899.
- Bedson, S. P.: Some observations bearing on the size of herpes virus particles. *Brit. journ. of exp. pathol.* Vol. 8, p. 417. 1927.
- and G. H. Crawford: Immunity in experimental herpes. *Brit. journ. of exp. pathol.* Vol. 8, p. 138. 1927.
- Beintker: Über das Verhalten der Bordetschen Reaktion bei Variola. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 48, S. 500. 1909.
- Belonowsky, G. D.: Über die Rolle des Komplements. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 53, S. 118. 1927.
- Bermbach, P.: Untersuchungen über den Impfschutz mittels der Bordetschen Reaktion. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.,* Bd. 49, S. 618. 1909.
- Bernhardt, G.: Über Variabilität pathogener Bakterien. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten.* Bd. 79, S. 179. 1915.
- Berry, J. L. and A. Mann: The complement binding test in rabies. *Journ. of exp. med.* Vol. 12, p. 338. 1910.
- Bertarelli, E.: Über die Gegenwart von mittels Komplementablenkung in den Seris gegen Schlangengift nachweisbaren Antikörpern. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.,* Bd. 68, S. 67. 1913.
- *Zit. nach Heller und Rothermundt: Wutschutzimpfung und Wutimmunität. Kolle u. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* Bd. 8, S. 928. 1913.
- Biamond, A. G.: Einige Bakteriophagenuntersuchungen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten.* Bd. 103, S. 681. 1924.
- Bizzari, A. e C. Palmas: Ricerche sulla fissazione del complemento nel vaiuolo. *Pathologica.* Vol. 3. pag. 668. 1911. *Ref. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 2, S. 1176. 1911.
- Blanc, G. et C. Melanidi: Contributions à l'étude expérimentale des varioles animales. Variole aviaire et vaccine. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 94, p. 825. 1926.
- J. Tsiminakis et J. Caminopetros: Recherches expérimentales sur l'herpès. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 85, p. 290. 1921.
- Blum, K.: Über die Wassermannsche Reaktion im Serum normaler und syphilitischer Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 40, S. 195. 1924.
- v. Bokay, J.: Über die Herpes zoster-Varicellentrage. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 104 bis 105, S. 8. 1924.
- Bordet, J. et M. Ciuca: Autolyse microbienne et sérum antilytique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 84, p. 280. 1921.

- Bordet, J. et M. Ciuca: Guérison et retour à l'état primitif par le sérum antilytique du coli lysogène. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 84, p. 748. 1921.
- Bronfenbrenner, J. J. and P. Reichert: The nature of the toxin-antitoxin flocculation phenomenon. Journ. of exp. med. Vol. 44, p. 553. 1926.
- Bruynoghe, R. et R. Appelmans: La neutralization des bactériophages de provenance différent. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87, p. 96. 1922.
- et A. Dubois: La précipitation spécifique des bactériophages. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 211. 1927.
- et J. Maisin: Au sujet de l'unité du principe bactériophage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 85, p. 1122. 1921.
- — Réponse à la note de M. M. Gratia et Jaumain relative aux réactions produites par l'injection de bactériophage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 86, p. 739. 1922.
- Bull, C. G.: The pathologic effects of streptococci from cases of poliomyelitis and other sources. Journ. of exp. med. Vol. 25, p. 557. 1917.
- Burmeister, W. H.: The absence of demonstrable specific antibodies in rabies caused by fixed virus. Journ. of infect. dis. Vol. 17, p. 423. 1915.
- Burnet, E.: Contribution à l'étude de l'épithélioma contagieux des oiseaux. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 20, p. 742. 1906.
- Calmette, A. et L. Massol: Les précipitines au sérum anti-venimeux vis-à-vis du venin de cobra. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 23, p. 155. 1909.
- Camus, L.: Recherches sur l'immunité vaccinale. De l'action antivirulente des humeurs des animaux vaccinés, ses variations, ses relations avec l'action bactericide. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 10, p. 455. 1908.
- Recherches sur la réparation de la substance antivirulente dans les humeurs des animaux vaccinés. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 146, p. 991. 1908.
- Des variations de l'activité antivirulente des humeurs et de l'immunité des tissus chez les animaux vaccinés. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 11, p. 629. 1909.
- De l'influence du temps sur l'activité antivirulente des humeurs des animaux vaccinés et de l'immunité relative des tissus. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'éacad. des sciences. Tome 148, p. 1688. 1909.
- Immunité vaccinale active et immunité vaccinale passive. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 73, p. 197. 1912.
- De l'action curative du sérum virulicide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 73, p. 294. 1912.
- De l'immunité vaccinale consécutive aux injections intravasculaires de vaccine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 163, p. 338. 1916.
- Le temps nécessaire à l'apparition de la propriété antivirulente du sérum est fonction de la quantité de vaccin inoculée. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 164, p. 893. 1917.
- Casagrandi, O.: Sulla filtrabilità del virus vaccinico. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. Bd. 39, S. 113. 1907.
- Centanni, E.: Die spezifische Immunisation der Elemente der Gewebe. Ein Beitrag zur Kenntnis der Immunität und der Serumtherapie bei Rabies. Dtsch. med. Wochenschrift. Bd. 19, S. 1061 und S. 1115. 1893.
- Sulla diagnosi della rabbia per mezzo della sottrazione del complemento. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Ref. Bd. 41, S. 706. 1908.
- Chang, Chia Pin and Yu Hsiang Chen: Lassen sich im Blute von Personen, welche echte Pocken überstanden, komplementbindende Antikörper nachweisen (bei Verwendung von Pockenlymphe als Antigen)? Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 31, S. 18. 1921.
- da Costa Cruz, J.: Sur la lyse microbienne transmissible (bactériophage de d'Herelle). Mem. do instit. Oswaldo Cruz. Vol. 14, p. 81. 1922.
- Curasson, G.: Sur la peste bovine. Rev. de méd. vét. Tome 99, p. 129. 1923.
- Dahm: Serologische Untersuchungen bei der Variola vera. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 51, S. 136. 1909.
- Dahmen, H. und Ziegler: Die Lungenseuche der Rinder. Kolle und Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl., Bd. 9, S. 1. Fischer und Urban und Schwarzenberg 1927.

- Davis, W. M.: The demonstration of immune opsonins for the pleomorphic streptococcus in experimental poliomyelitis in monkeys. *Journ. of infect. dis.* Vol. 24, p. 176. 1919.
- Dean, H. R.: Complement fixation in mixtures of toxin and antitoxin. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Vol. 30, p. 675. 1927.
- Decamps, N.: Réaction de fixation dans la diphtérie au moyen de l'anatoxine diphtérique. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 95, p. 890. 1926.
- Dobrowolskaja, N. A.: Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei der Lyssa. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 56, S. 177. 1910.
- Doerr, R.: Die invisiblen Ansteckungsstoffe und ihre Beziehungen zu Problemen der allgemeinen Biologie. *Klin. Wochenschr.* Bd. 2, S. 909. 1923.
- und C. Hallauer: Über die Antigenfunktionen des Forssmanschen Lipoids und anderer lipoiden Haptene. I. Mitteilung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 45, S. 170. 1925—1926.
- — Über die Antigenfunktionen des Forssmanschen Lipoids und anderer lipoiden Haptene. II. Mitteilung. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 47, S. 291. 1926.
- und R. Pick: Untersuchungen über das Virus der Hühnerpest. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 76, S. 476. 1915.
- et K. Vöchting: Études sur le virus de l'herpès fébrile. *Rev. gén. d'Ophthal.* Tome 34, p. 409. 1920.
- Dold, H.: Komplementbindung bei Varicellen. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 42, S. 1411. 1916.
- Donati, A. e G. Satta: Sulla deviazione del complemento nella rabbia. *Pathologica.* Vol. 1, No. 1. 1908. Ref. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Abt. I, Ref. Bd. 45, S. 596. 1910.
- Draper, G.: Acute poliomyelitis, early diagnosis and serum therapy. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 68, p. 1153. 1917.
- Serum for infantile paralysis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 85, p. 995. 1925.
- Duggar, B. M. and J. Karrer-Armstrong: Indications respecting the infective particles in the mosaic disease of tobacco. *Ann. Missouri botanical garden.* Vol. 10, p. 191. 1923.
- Dujarric de la Rivière, R.: Flocculation et bactériophage de d'Herelle. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 93, p. 498. 1925.
- Eagles, G. H.: The application of the Ramon flocculation test to the toxin and antitoxin of streptococcus scarlatinae. *Brit. journ. of exp. pathol.* Vol. 8, p. 403. 1927.
- Eckert: Über das akute Stadium der epidemischen Kinderlähmung nebst Bekanntgabe eines Falles von Poliomyelitis fulminans. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 37, S. 113. 1911.
- Eisler, M. und Kovacs: Über das Verhältnis des Präcipitogens und Toxins in toxischen Cholera vibrionen und deren Beteiligung an dem Flockungsprozeß durch spezifische Sera. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 39, S. 469. 1926.
- Eliava, G. et E. Suarez: Au sujet de l'ultrafiltration du corpuscle bactériophage. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 96, p. 460. 1927.
- — Dimensions du corpuscle bactériophage. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 96, p. 462. 1927.
- Erdmann, R.: Immunisierung gegen Hühnerpest. *Arch. f. Protistenkunde.* Bd. 41, S. 190. 1920.
- Ernst, W.: Zur Frage der Schutzimpfung bei Maul- und Klauenseuche. *Vorl. Mitt. Münch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 72, S. 355. 1921.
- Weitere Mitteilungen zur Maul- und Klauenseuchefrage. *Münch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 73, S. 550. 1922.
- Ewing, J.: The relation of streptococcus pyogenes to variola. *Proc. of the New York pathol. soc.* Vol. 11, p. 72. 1902—1903.
- Ferri, C.: Comparaison entre le pouvoir lyssicide et immunisant du sérum antirabique de differents animaux et de differents instituts. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 52, S. 576. 1909.
- Comparaison entre le pouvoir immunisant et lyssicide du sérum antirabique des chiens traités avec mon vaccin, avec le vaccin Pasteur, avec le virus de rue et avec la substance nerveuse normale. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 52, S. 583. 1909.



- Fermi, C.: Méthodes de vaccination et sérum-vaccination appliquées à l'homme à l'institut antirabique de Sassari. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 53, S. 533. 1910.
- Flexner, S.: Experimental poliomyelitis. Folia serolog. Vol. 7, p. 110. 1911.
- A note on the serum treatment of poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 583. 1916.
- and H. L. Amoss: The passage of neutralizing substances from the blood into the cerebrospinal fluid in poliomyelitis. Journ. of exp. med. Vol. 25, p. 499. 1917.
- — Contributions to the pathology of experimental virus encephalitis. III. Varieties and properties of the herpes virus. Journ. of exp. med. Vol. 41, p. 357. 1925.
- and P. F. Clark: Experimental poliomyelitis in monkeys; immunity principles; effects of hexamethylenamine (urotropin); early diagnosis, virus carriers. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 56, p. 585. 1911.
- — and H. L. Amoss: A contribution to the pathology of epidemic poliomyelitis. Journ. of exp. med. Vol. 19, p. 205. 1914.
- and P. A. Lewis: The nature of the virus of epidemic poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 53, p. 2095. 1909.
- — Epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 54, p. 45 a. 535. 1910.
- — Experimental poliomyelitis in monkeys; seventh note: Active immunization and passive serum protection. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 54, p. 1780. 1910.
- and H. Noguchi: Experiments on the cultivation of the microorganism causing epidemic poliomyelitis. Journ. of exp. med. Vol. 18, p. 461. 1913.
- Flu, P. C.: Komplementbindungsversuche mit Kaninchenserum gegenüber Bakteriophagen und Bakterienextrakten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. I, Orig. Bd. 97, S. 224. 1926.
- Frankenstein, C.: Zur Frage der aktiven Immunisierung im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 32, S. 25. 1922.
- Freyer, M.: Das Immuneserum der Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 36, S. 272. 1904.
- Friedberger, E.: Hat die Methode der Komplementablenkung eine Bedeutung für die Diagnose der Lyssa? Wien. klin. Wochenschr. Bd. 20. S. 879. 1907.
- Über den Mechanismus der Anaphylotoxinbildung und die Beziehungen zwischen Anaphylotoxin und Toxin. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 48, S. 1880. 1911.
- und M. v. Eisler: Über das Bindungsvermögen des Lyssavirus für rabizides Serum und die Natur der rabiziden Substanz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. I, Orig. Bd. 44, S. 695. 1907.
- Fujii, S.: Untersuchungen über das Vorkommen virulizider Stoffe im Blute vaccinierter und revaccinierter Menschen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 33, S. 443. 1922.
- Gastinel, P.: Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. Thèse de Paris. 1913.
- Gay, F. P. and W. P. Lucas: Anterior poliomyelitis, methods of diagnosis from spinal fluid and blood in monkeys and in human beings. Arch. of intern. med. Vol. 6, p. 330. 1910.
- Gebhardt, A.: Zur Frage, wann bei Maul- und Klauenseuche Immunität entsteht. Vet.-med. Diss. München 1922.
- Geiger, W.: Ergebnisse neuerer Forschungen über die Virusschweinepest. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 75, S. 289. 1923.
- Gerlach, F.: Geflügelpest. Kolle und Wassermanns Handbuch d. pathog. Mikroorganismen. 3. Aufl., Bd. 9, S. 165. 1927. Jena: G. Fischer und Berlin: Urban & Schwarzenberg.
- Gins, H. A.: Über experimentelle Vaccine und Vaccineimmunität. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 82, S. 89. 1916.
- Über Variola und Vaccineimmunität. Med. Klinik. Bd. 18, S. 1467. 1922.
- Girard, L. E. J.: La réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou dans la varicella. Thèse de Paris. 1918.

- Glusmann, M. und J. Solowjowa: Über den diagnostischen Wert der Komplementbindungsreaktion bei Lyssa. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 54, S. 199. 1927.
- Goerttler, K.: Über das Vorkommen von viruliziden Stoffen im Serum Revaccinierter. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 38, S. 357. 1923.
- Gordon, M. H.: Studies on the viruses of vaccinia and variola. Med. research council. Published by His Majesty's stationery office. London 1925.
- Graf, O.: Über die Ausscheidungen artgleichen und artfremden Maul- und Klauenseucheimmunerums bei Meerschweinchen. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* Bd. 50, S. 565. 1924.
- Gratia, H. et D. Jaumain: Réaction de fixation de l'alexine et spécificité antigénique des principes lytiques. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 87, p. 99. 1922.
- Greenbaum, S. S. and M. J. Harkins: Experimental studies on the immunity of herpes simplex. *Arch. of dermatol. a. syphilol.* Vol. 11, p. 789. 1925.
- Groth, A.: Zur Theorie der Immunität bei Variola und Vaccine. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 97, S. 346. 1922—1923.
- Immunisierungsversuche mit abgetöteter Variolavaccine. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 36, S. 534. 1923.
- Habetin, P.: Komplementbindung bei Variola. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 29, S. 680. 1916.
- Haendel, L. E., Gildemeister und H. Schmitt: Über Auswertung von Vaccine und Vaccineimmunseris. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 85, S. 126. 1921. Beiheft.
- Hallenberger, O.: Zur Komplementbindung bei Variola. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 43, S. 1096. 1917.
- Hallwachs, W.: Über Komplementbindungsversuche mit dem Serum lapinierter Kaninchen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 69, S. 149. 1911.
- Hammerschmidt, J. und A. v. Konsensegg: Revaccination und Antikörpernachweis. *Münch. med. Wochenschr.* Bd. 64, S. 871. 1917.
- Haring, C. M. and C. A. Kofoid: Observations concerning the pathology of roup and chicken-pox. *Americ. vet. rev.* Vol. 40, p. 717. 1912.
- Hauduroy, P.: Les formes invisibles et filtrantes des bactéries visibles. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 25, p. 254. 1927.
- van Heelsbergen, T.: Beiträge zur Kenntnis der Geflügelpocken, insbesondere mit Bezug auf ihre Verwandtschaft mit der Vogeldiphtherie, der Stomatitis pustulosa contagiosa equi und der Vaccine. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. I, Orig.* Bd. 84, S. 288. 1920.
- Heist, G. D. and Solis-Cohen: Studies in epidemic poliomyelitis. III. Comparative studies of cocci isolated from poliomyelitis. *Journ. of infect. dis.* Vol. 22, p. 182. 1918.
- — and J. A. Kolmer: Studies in epidemic poliomyelitis. I. The isolation and cultivation of the globoid bodies. *Journ. of infect. dis.* Vol. 22, p. 169. 1918.
- Heller, O. and E. Tomarkin: Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundewut und Vaccine brauchbar? *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 33, S. 795. 1907.
- Henseval, M.: La vaccination par injection de cow-pox chauffé. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 82, p. 889. 1919.
- À propos de l'action spécifique de l'eugoglobuline du sérum vaccinal. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Vol. 82, p. 1071. 1919.
- À propos du mode d'action de l'euglobulin vaccinale sur la vaccine. L'adsorption du virus par l'euglobulin normale. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 82, p. 1074. 1919.
- Recherches sur l'immunité vaccinale. La substance antivirulente du sérum vaccinal. *Bull. acad. Roy. de méd. belg.* Tome 29, p. 640. 1919.
- et A. Convent: Recherches sur l'immunité vaccinale. Étude des propriétés du sérum des animaux vaccinés. *Bull. acad. roy. de méd. de belg.* Tome 26, p. 251. 1912.
- d'Herelle, F.: Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (Bactériophagum intestinale). *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 81, p. 1160. 1918.
- Le bactériophage, son rôle dans l'immunité. Paris: Masson et Cie. 1921.
- Le bactériophage et son comportement. Paris: Masson et Cie. 1926.

- d'Herelle, F. et G. Eliava: Sur le sérum anti-bactériophage. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Tome 84, p. 719. 1921.
- — Unicité du bactériophage; sur la lysine du bactériophage. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 85, p. 701. 1921.
- Himmel: Impfung mit Löfflerschem Maul- und Klauenseucheserum. Berl. tierärztl. Wochenschr. Bd. 36, S. 541. 1920.
- Hines, L. E.: The bacteriology of the skin lesions in smallpox. Journ. of infect. dis. Vol. 31, p. 89. 1922.
- Hlava und Honl: Wien. klin. Rundschau. 1895. S. 625, 643. Zit. nach Hunt and Falk. Journ. of immunol. Vol. 14, p. 347. 1927.
- Horowitz-Wlassowa, L.: Über die Komplementablenkungsreaktion bei der Tollwut. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 98, S. 216. 1926.
- Hunt, L. W. and I. S. Falk: Some experiments on the antigenic properties, filterability and microscopy of vaccine virus. Journ. of immunol. Vol. 14, p. 347. 1927.
- Janson, C.: Versuche zur Erlangung künstlicher Immunität bei Variola vaccina. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 10, S. 40. 1891.
- Jeki, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Revaccination des Kaninchens mit abgetötetem (erhitztem) Vaccinevirus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 40, S. 296. 1924.
- Jermoljewa, Z.: Antigeneigenschaften der Destillate gewisser Bakterienkulturen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 53, S. 101. 1927.
- Jobling, J. W.: The occurrence of specific immunity principles in the blood of vaccinated calves. Journ. of exp. med. Vol. 8, p. 707. 1906.
- and W. Petersen: The nature of serum antitypsin. Journ. of exp. med. Vol. 19, p. 459. 1914.
- Jouan, C. et A. Staub: Études sur la peste aviaire. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 34, p. 343. 1920.
- Jungeblut, C. W.: Scharlach. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl. Bd. 4 (im Druck). Jena und Berlin-Wien: G. Fischer und Urban und Schwarzenberg 1928.
- On the adaptation in vitro of the diphtheria bacillus to specific antitoxin. Proc. soc. exp. biol. a. med. Vol. 25. 1928. (Im Druck.)
- Kempton, R. M. and J. P. Parsons: Report of a case of hemorrhagic smallpox. A consideration of the role played by the hemolytic streptococcus. Arch. of intern. med. Vol. 26, p. 594. 1920.
- Klein, A.: Komplementbindung bei Variola. Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, S. 2270. 1914.
- Kling, C. H. Davide et F. Liljenquist: Pouvoir microbicide du sérum de convalescents d'encéphalite. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87, p. 771. 1922.
- et C. Levaditi: Études sur la poliomyélite aiguë épidémique. II. État réfractaire et propriétés microbicides du sérum. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 27, p. 839. 1913.
- Knöpfelmacher, W.: Aktive Immunisierung des Menschen mittels abgetöteter Pocken-vaccine. Med. Klinik. Bd. 6, S. 619. 1910.
- Schutzimpfung gegen Variellen. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 25, S. 367. 1923.
- Koch, R.: Bericht über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 23, S. 225 u. 243. 1897.
- Berichte des Prof. Dr. Koch über seine in Kimberley gemachten Versuche bezüglich der Bekämpfung der Rinderpest. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 21, S. 526. 1897.
- Kohno, S.: Über das Verhalten der viruliciden Antikörper im Blute des revaccinierten Kaninchens. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92, S. 137. 1924.
- Kolle, W. und G. Turner: Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 29, S. 309. 1898.
- Kolmer, J. A.: Complement fixation in varicella. Journ. of immunol. Vol. 1, p. 51. 1916.
- Complement fixation in vaccinia and variola. Journ. of immunol. Vol. 1, p. 59. 1916.
- The cerebrospinal fluid in acute anterior poliomyelitis, with special reference to diagnosis. Arch. of pediatr. Vol. 34, p. 413. 1917.

- Kolmer, J. A., C. P. Brown and A. E. Freese: A contribution to the bacteriology of acute anterior poliomyelitis. *Journ. of exp. med.* Vol. 25, p. 789. 1917.
- and A. E. Freese: Complement fixation in acute anterior poliomyelitis. *Journ. of immunol.* Vol. 2, p. 327. 1916—1917.
- and M. Trist: Non-specific complement fixation with normal rabbit serum. *Journ. of infect. dis.* Vol. 18, p. 20. 1916.
- Kondo, S.: On the rabidical property of anti-rabies serum. *Journ. japan. soc. vet. science.* Vol. 1, p. 279. 1922. *Ref. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 76, S. 153. 1924.*
- v. Korschegg, A.: Komplementbindung bei Variola. *Münch. med. Wochenschr.* Bd. 62, S. 4. 1915.
- Zur Komplementbindung bei Variola. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 44, S. 9. 1918.
- Kostrezewski, J.: Untersuchungen über die Blutserumeigenschaften bei den tollwut-schutzgeimpften Menschen. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 84, S. 106. 1920.*
- Kozewaloff, S.: Über komplementbindende und rabicide Substanzen im Blute wut-kranker Kaninchen. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* Bd. 54, S. 564. 1910.
- Kramer, S. P.: Bacterial filters. A preliminary note. *Journ. of gen. physiol.* Vol. 9, p. 811. 1926.
- Bacterial filters. *Journ. of infect. dis.* Vol. 40, p. 343. 1927.
- Experiments with bacterial filters and filterable viruses. *Science.* Vol. 65, p. 45. 1927.
- Kraus, R.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Schutzimpfung bei Poliomyelitis acuta. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 9, S. 117. 1911.
- und R. Doerr: Über das Verhalten des Hühnerpestvirus im Zentralnervensystem empfänglicher, natürlich und künstlich unempfindlicher Tiere. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 46, S. 709. 1908.*
- F. Gerlach und F. Schweinberg: Lyssa bei Mensch und Tier. *Berlin u. Wien 1926.*
- und T. Holobut: Über die Wirkung des intraokular injizierten rabiciden Serums. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 3, S. 130. 1909.
- E. Keller und P. Clairmont: Über das Verhalten des Lyssavirus im Zentralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisierter Tiere. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 41, S. 486. 1902.
- und B. Kreißl: Über den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswut beim Menschen. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 32, S. 810, 1902.*
- E. Löwenstein und B. Baecher: Die Flockungsreaktion im Diphtherietoxin. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 37, S. 561. 1924.
- und O. Loewy: Über Hühnerpest. III. Mitteilung. Über eine Varietät des Hühnerpestvirus. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 76, S. 343. 1915.*
- und R. Maresch: Über die Bildung von Immuns substanz gegen das Lyssavirus bei natürlich empfänglichen und unempfindlichen Tieren. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten.* Bd. 41, S. 527. 1902.
- und J. Michalka: Die Diagnose des Lyssavirus mittels Komplementablenkung mit Koktoimmunogen und Glycerinextrakt. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 47, S. 504. 1926.
- und J. Takaki: Zur Ätiologie der postvaccinalen Encephalitis. *Med. Klinik.* Bd. 21, S. 1872. 1925.
- — Der Nachweis der neurotrophen Virusarten mittels Komplementablenkung mit Koktoantigen. *Lyssa.* *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 39, S. 624. 1926.
- und R. Volk: Weitere Studien über Immunität bei Syphilis und bei der Vaccination gegen Variola. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 19, S. 620. 1906.
- Kritschewsky, J. L.: Über die Fähigkeit des Serums normaler Kaninchen das Komplement mit Bakterienantigenen zu binden. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Abt. I, Orig. Bd. 20, S. 238. 1913—1914.*
- Kryloff, D.: Über die Komplementbindungsreaktion bei der Variolois und der Variola vera. *Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 60, S. 651. 1911.*

- Kyrle, J. und G. Morawitz: Tierexperimentelle Studien über Variola. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 26, S. 697. 1915.
- Landsteiner, K. et C. Levaditi: La transmission de la paralysie infantile aux singes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 67, p. 592. 1909.
- — Sur la paralysie infantile expérimentale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 67, p. 787. 1909.
- de Lange, C.: Zoster varicellos (Bokay) en varicellen. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Vol. 67, p. 1805. 1923.
- Langer, H.: Die Komplementbindungsreaktion bei Varicellen. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 1. 1919.
- Lässer, P.: Zur Diagnose der Lyssa durch Präzipitation. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 53, S. 1. 1927.
- Lauda, E. und E. Silberstern: Zur Frage der serologischen Beziehungen zwischen Zoster und Varicellen. Med. Klinik. Bd. 22, S. 374. 1926.
- Lebrede y Recio: Poliomyelitis anterior aguda epidemica. Sanidad y Beneficencia (Habana). Vol. 3, p. 170. 1910. Zit. nach Gay and Lucas: Arch. of intern. med. 1910.
- Leiner, C. V. und R. v. Wiesner: Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta anterior. III. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 23, S. 323. 1910.
- Levaditi, C.: L'herpès et le zona, ectodermoses neutropes. p. 338. Paris: Masson et Cie. 1926.
- et P. Harvier: Étude expérimentale de l'encéphalite dite léthargique. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 34, p. 911. 1920.
- P. Harvier et C. Nicolau: Étude expérimentale de l'encéphalite dite „léthargique“. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 36, p. 63. 1922.
- et K. Landsteiner: La poliomyélite expérimentale. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68, p. 311. 1910.
- et S. Nicolau: Filtration des ultravirus neurotropes à travers les membranes en collodion. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 176, p. 717. 1923.
- — Propriétés physiques des ultravirus neurotropes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 66. 1923.
- S. Nicolau et I. A. Galloway: Passage du virus de la fièvre aphteuse à travers les membranes en collodion. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 182, p. 247. 1926.
- Levinthal, W.: Studien an Diphtheriebacillen. I. Die Umwandlung echter Diphtheriebacillen in Diphtheroide in vitro und in vivo mit Einzelkulturen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 679. 1926.
- Löffler, F.: Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 7, S. 317. 1899.
- Die Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 31, S. 1913. 1905.
- Die Serotherapie bei der Maul- und Klauenseuche. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 35, S. 2097. 1909.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Handbuch der Serumtherapie in der Veterinärmedizin von Klimmer und Wolff-Eisner. 1911. S. 75.
- Verbreitung der Maul- und Klauenseuche und der gegenwärtige Stand ihrer Bekämpfung. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 40, S. 307. 1914.
- und Frosch: Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Maul- und Klauenseuche. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 22, S. 257. 1897.
- und Uhlenhuth: Über die Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 27, S. 7. 1901.
- Loewe, L. et I. Strauss: Études expérimentales sur l'encéphalite épidémique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 85, p. 7. 1921.
- Löwenthal, W., Y. Kadowaki und S. Kondo: Untersuchungen über das Verhältnis der Geflügelpocken zur Vaccine. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 185. 1925.
- Lubinski, H. und C. Prausnitz: Lyssa. Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 8, S. 1. 1926.

- Luger, A. und E. Lauda: Ungelöste Probleme und aktuelle Fragen auf dem Gebiete der Pathologie des Herpes. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 38, S. 33. 1925.
- Maisin, J.: Au sujet du principe bactériophage et des anticorps. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 84, p. 755. 1921.
- Maloney, P. G. and C. B. Weld: Diphtheria toxin-antitoxin flocculation (Ramon test). Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 28, p. 655. 1925.
- Manninger, R.: Über Komplementbindungsversuche bei Schafpocken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 80, S. 190. 1918.
- Manteufel: Beiträge zur Kenntnis der Immunitätserscheinungen bei den sog. Geflügel-pocken. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 33, S. 305. 1910.
- Marie, A.: De quelques propriétés du sérum antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 56, p. 1030. 1904.
- Recherches sur le sérum antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 19, p. 1. 1905.
- Recherches sur le sérum antirabique. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 22, p. 271. 1908.
- De l'activité des sérums antirabiques. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Ref. Bd. 41, S. 707. 1908.
- Wutschutzimpfung und Tollwutserum. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Kraus-Levaditi Ergänz. Bd. 1. 1911.
- Marshall, M. S.: Observations on d'Herelle's bacteriophage. Journ. of infect. dis. Vol. 37, p. 126. 1925.
- Mathers, G.: Some bacteriologic observations on epidemic poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 1019. 1916.
- The etiology of acute epidemic poliomyelitis. Journ. of infect. dis. Vol. 20, p. 113. 1917.
- and K. Howell: Immune reactions in rabbits injected with micrococci from acute poliomyelitis. Journ. of infect. dis. Vol. 21, p. 292. 1917.
- Matschke, J.: Impfungen mit Löfflerschem Serum gegen Maul- und Klauenseuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 40, S. 516. 1914.
- Matsuda, T.: Über die Verstärkung der Virulicidie des Blutes bei der Vaccineimmunität durch unspezifischen Reiz. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 41, S. 44. 1924.
- Maué: Immunisierungsversuche bei Hühnerpest. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. Bd. 21, S. 537. 1904.
- Mc Kinley, E. B. and M. Holden: Studies on experimental encephalitis. Journ. of infect. dis. Vol. 39, p. 441. 1926.
- Mezincescu, D., V. Baroni et I. Calinescu: Recherches expérimentales sur la fièvre aphteuse. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 37, p. 1057. 1923.
- Minges, A.: Über den Nachweis virulizider Substanzen im Serum vaccineimmuner Kaninchen. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 75, S. 433. 1924.
- Morawitz, G.: Über Variola-Vaccineimmunität. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 35, S. 580. 1922.
- Morelli, E.: Ricerche sull' herpes. Il Morgagni. Vol. 64, p. 318. 1922.
- Moses, A.: Über den Nachweis von Antigen und Antikörper durch Komplementablenkung. (Memorias do instituto Oswaldo Cruz. Vol. 1, p. 109. 1909.) Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 47, S. 504. 1910.
- Mudd, S.: The penetration of bacteria through capillary spaces. I. Motility and size as influencing filterability through Berkefeld candles. Journ. of bacteriol. Vol. 8, p. 459. 1923.
- Certain factors affecting filtration through Berkefeld candles. Americ. journ. of physiol. Vol. 63, p. 429. 1923.
- and B. H. Mudd: The penetration of bacteria through capillary spaces. III. Transport through Berkefeld filters by electroendosmotic streaming. Journ. of bacteriol. Vol. 9, p. 151. 1924.
- and S. Warren: A readily cultivable vibrio, filterable through Berkefeld „V“ candles; vibriopercolans (new species). Journ. of bacteriol. Vol. 8, p. 447. 1923.
- Müller, E.: Die Serodiagnose der epidemischen Kinderlähmung. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 37, S. 1105. 1911.
- Murata, H.: Beitrag zum Problem der Vaccineimmunität. Immunisierung mit abgetötetem Virus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 40, S. 278. 1924.

- Murillo, F.: Experimentaluntersuchung über Antiwutserum. Bol. del. inst. de ig. de Alfonso XIII. No. 25. p. 1. 1911. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref. Bd. 51, S. 409. 1912.
- Mutermilch, S. et S. Nicolau: La réaction de fixation dans l'encéphalite épidémique humaine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 645. 1926.
- Nakagawa, S.: Über die aktive Immunisierung der Kornea mittels Einträufelung des Variola-Vaccine-Koktoimmunogens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 39, S. 173. 1924.
- Über die aktive Immunisierung des Hoden mittels parenchymatöser Einspritzung des Variola-Vaccine-Koktoimmunogens. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 42, S. 409. 1925.
- Nedrigailoff, W. und W. Sawtschenko: Über die Anwendung der Komplementbindungsmethode für die Diagnose der Tollwut. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 8, S. 353. 1910—1911.
- Nencki, M., N. Sieber und W. Wyznikiewicz: Die Immunisation gegen die Rinderpest nach den im Institut für experimentelle Medizin in St. Petersburg und auf der Station „Iknewi“ im Gouvernement Piflis gesammelten Erfahrungen. Arch. de pharmacodyn. Tome 5, p. 475. 1899.
- Netter, A.: Neutralisation du virus de la poliomyélite après contact avec le sérum de sujets ayant eu autrefois une poliomyélite. Démonstration expérimentale de l'existence d'une méningite simple provoqué par l'agent de la poliomyélite. Soc. méd. des hôpitaux de Paris. Tome 36, p. 526. 1913.
- Sérothérapie de la poliomyélite, nos résultats chez trente-deux malades; indications, techniques, incidents possibles. Bull. de l'acad. de méd. Tome 74, p. 403. 1915.
- Sérothérapie de la poliomyélite; nos résultats chez trente malades; indications, technique, incidents possibles. Gaz. méd. de Paris. Tome 86, p. 88. 1915.
- Le zona varicelleux. Nouvelles observations françaises. Application de la réaction de fixation de Bordet-Gengou. Origine varicelleuse d'un grand nombre de fièvres zostériennes et d'éruptions zostérimiformes. Bull. de l'acad. de méd. Tome 91, p. 494. 1924.
- A. Gendron et Touraine: Sérothérapie de la poliomyélite antérieure aiguë. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 70, p. 625 et 707. 1911.
- et C. Levaditi: Action microbicide exercée par le sérum des malades atteints de paralysie infantile sur le virus de la poliomyélite aiguë. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68, p. 617. 1910.
- — Action microbicide exercée sur le virus de la poliomyélite aiguë par le sérum des sujets atteints de paralysie infantile, sa constatation dans le sérum d'un sujet qui à présenté une forme abortive. II. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 68, p. 855. 1910.
- et M. Salanier: Deux nouveaux cas de poliomyélite à début méninge guéris par les injections intrarachidiennes de sérum d'anciens malades. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 40, p. 299. 1916.
- et A. Urbain: Nouvelles recherches sur la déviation du complément dans le zona. L'antigène du zona n'exerce aucune action sur le sérum des sujets atteints d'herpès. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90, p. 461. 1924.
- — Déviation du complément dans la variole et l'alastrim; relation entre les deux maladies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 92, p. 952. 1925.
- — Les relations du zona et de la varicelle. Étude sérologique de 100 cas de zona. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 98. 1926.
- A. Urbain et Weismann-Netter: Antigènes et anticorps dans le zona. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90, p. 75. 1924.
- Neustaedter, M. and E. J. Banzhaf: Complement fixation with a specific antigen in acute poliomyelitis. Journ. of infect. dis. Vol. 21, p. 515. 1917.
- — An antipoliomyelitis horse serum. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 1531. 1917.
- Nevermann, L.: Maul- und Klauenseuche. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 41, S. 177. 1915.
- Nicolle, M. et Adil-Bey: Études sur la peste bovine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 13, p. 319. 1899.

- Nicolle, M. et Adil-Bey: Études sur la peste bovine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 15, p. 715. 1901.
- — Études sur la peste bovine. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 16, p. 56. 1902.
- Nicolle, M. et E. Césari: Colloïdes-catalyse-antigènes-anticorps. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 36, p. 463. 1922.
- — et E. Debains: Études sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (premier mémoire). Sérums, „antisérums“. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 34, p. 149. 1920.
- et E. Pozerski: Une conception générale des anticorps et de leur effets. 1. Les anticorps des toxines solubles. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 22, p. 26. 1908.
- Nikolajewa, E.: Antiwutimpfung mittels Karbolvaccine nach der Methode von Prof. Fermi. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 95, S. 423. 1925.
- Noocard: La sérothérapie antiaphtheuse. Rev. gén. de méd. vét. Tome 1, p. 369. 1903.
- Nuzard, J. W.: Bacteriological findings in cerebrospinal fluid in poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 1437. 1916.
- and M. Herzog: Experimental studies in the etiology of acute poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 1205. 1916.
- Okawachi, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Schutzkraft des Variola- und Vaccineserums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 41, S. 62. 1924.
- Olitsky, P. K. and L. Boëz: Studies on the physical and chemical properties of the virus of foot-and-mouth disease. Journ. of exp. med. Vol. 45, p. 673 a. 685. 1927.
- v. Ostertag, R. und G. Bugge: Weitere Untersuchungen über die Hühnerpest. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. Bd. 2, S. 1. 1907.
- Osumi, S.: Serologische Studien mit einem Bakteriophagen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 40, S. 261. 1924.
- Otto, R. und H. Munter: Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen). Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 6, S. 1. 1923.
- — Bakteriophagie. Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl. Bd. 1, S. 353. Jena, Berlin-Wien 1927.
- — und W. F. Winkler: Beiträge zum d'Herelleschen Phänomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 118. 1922.
- und W. F. Winkler: Über die Natur des d'Herelleschen Bakteriophagen. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 383. 1922.
- Park, W. H. and A. W. Williams: Pathogenic Microorganisms. New York. 8. Edit. 1924. p. 633.
- Paschen, E.: Über den Erreger der Variolavaccine. Immunitätsverhältnisse bei Variolavaccine. Handbuch der Technik und der Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. Bd. 1, S. 465. 1911. Jena, G. Fischer.
- Zur Ätiologie der Variola und Vaccine. Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 2132. 1913.
- Perdrau, J. R.: The virus of herpes: Its immune reactions and its relation to that of encephalitis lethargica. Brit. journ. exp. pathol. Vol. 6, p. 41. 1925.
- Pereira da Silva: Apparition précoce de substances rabcides dans le sang des individus traités par le virus rabique fixe éthérisé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 323. 1926.
- Persistence des substances rabcides dans le sang des individus traités par le virus rabique éthérisé. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 326. 1926.
- Perkins, R. G. and G. O. Pay: Streptococcus pyogenes in variola. Journ. of med. research. Vol. 10, p. 180. 1903.
- Pettit, A.: Sur la préparation d'un sérum neutralisant le virus de la poliomyélite. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 81, p. 1087. 1918.
- Petty, O. H.: Infantile paralysis treated with immune serum. New York med. journ. a. med. record. Vol. 104, p. 1190. 1916.
- Pfeiler, W.: Neue Immunisierungsversuche bei Tollwut. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913. S. 249 u. 269.
- und G. Weber: Über die Herstellung von Bacillenextrakten zu Ablenkungszwecken. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 15, S. 180. 1912.
- Pick, E. P.: Biochemie der Antigene, mit besonderer Berücksichtigung der chemischen Grundlagen der antigenen Spezifität. Kolle und Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., Bd. 1, S. 685. 1912. Jena.



- Pignot, J.: Étude expérimentale sur une maladie infectieuse, caractérisée par l'ictère et un syndrome meningée, syndrome Guillain-Richet. Les rapports avec la maladie de Heine-Medin. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Tome 36, p. 507. 1913.
- v. Pirquet, C.: Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wien. klin. Wochenschr. Bd. 19, S. 1407. 1906.
- Ponndorf, Expériences d'emploi d'antitoxique vaccinal chez le lapin. Rev. internat. de la vaccine. Tome 4, p. 108. 1913—1914.
- Le staphylococcus albus au vaccine. Rev. internat. de la vaccine. Tome 4, p. 114. 1913—1914.
- Poor, D. W. and Friedmann: Experiments on the production of antirabic serum. Collected studies from the research laboratory, Department of Health, City of New York. Vol. 2, p. 601. 1908.
- and E. Steinhardt: A study of the virus of rabies, freed from the cells of the host and from contaminating organisms. Journ. of infect. dis. Vol. 13, p. 203. 1913.
- Poujol et Delanoe: Sur l'absence de déviation du complément par les sérums antidiphthériques de chevaux hyperimmunisés qui n'ont pas présenté d'accidents au cours du traitement. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 66, p. 614. 1909.
- Prausnitz, C.: Über die Natur des d'Herelleschen Phänomens. Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1639. 1922.
- Untersuchungen über den d'Herelleschen Bakteriophagen. I. Mitteilung. Die Natur des Bakteriophagen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 89, S. 187. 1922. Beiheft.
- Priewe, W.: Die sero-therapeutische Behandlung der Maul- und Klauenseuche mit Maul- und Klauenseuche-Hochimmunserum. Tierärztl. Rundsch. 1927. S. 135.
- v. Prowazek, S.: Untersuchungen über die Vaccine. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. Bd. 26, S. 54. 1907.
- Ramon, G.: La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 37, p. 1001. 1923.
- Remlinger, M. P.: Contribution à l'étude des mélanges de sérum antirabique et de virus fixe. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 59, p. 658. 1905.
- Contribution à l'étude du sérum antirabique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 62, p. 961. 1907.
- Diffusion du virus rabique dans la glycérine. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 81, p. 20. 1918.
- Renner, F.: Über die Dauer der passiven Immunität bei Maul- und Klauenseuche beim Meerschweinchen. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 76, S. 174. 1925.
- Repetto, R.: Antiwutimpfung, vorgenommen an einigen Hunden mittels einer Mischung von Fermischer Vaccinia und Antiwutserum vom Pferde. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 52, S. 264. 1909.
- Rivers, T. M.: Filtrable Viruses. A critical review. Journ. of bacteriol. Vol. 14, p. 217. 1927.
- Rodet et Galavielle: Essais de sérothérapie antirabique. Semaine méd. Tome 21, p. 8. 1901.
- Rogers, L.: Experimentelle Untersuchungen über die verschiedenen Methoden der Schutzimpfung gegen Rinderpest mit besonderer Berücksichtigung einer neuen Modifikation. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 35, S. 59. 1900.
- Römer, P. H. und K. Joseph: Beiträge zur Prophylaxe der epidemischen Kinderlähmung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 57, S. 945. 1910.
- — Spezifisch wirksames Serum gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 57, S. 568. 1910.
- Rosenbusch, F.: Ensayos con el suero contra la fiebre aftosa (Loeffler). Ann. soc. rural argent. Vol. 53, p. 1009. 1919. Ref. Abst. bacteriol. Vol. 4, p. 188. 1920.
- Rosenow, E. C.: The production of an anti-poliomyelitis serum in horses by inoculations of the pleomorphic streptococcus from poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 69, p. 261. 1917.
- The treatment of poliomyelitis with immune horse serum by various physicians. Minnesota med. Vol. 4, p. 588. 1921.

- Rosenow, E. C.: A precipitin reaction in epidemic poliomyelitis. *Proc. of the soc. Americ. bacteriol.*, Dec. 29—31, 1924. *Ref. Abst. bacteriol.* Vol. 9, p. 20. 1926.
- A specific precipitin reaction in epidemic poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 84, p. 429. 1925.
- Further studies of the poliomyelitis precipitin reaction. *Journ. of infect. dis.* Vol. 38, p. 532. 1926.
- Studies on poliomyelitis; resumé and newer findings. *Minnesota med.* Vol. 9, p. 231. 1926.
- and H. Gray: Agglutination of the pleomorphic streptococcus isolated from epidemic poliomyelitis by immune serum. *Journ. of infect. dis.* Vol. 22, p. 345. 1918.
- E. B. Towne and C. L. v. Hess: The elective localization of streptococci from epidemic poliomyelitis. *Journ. of infect. dis.* Vol. 22, p. 313. 1918.
- — and G. W. Wheeler: The etiology of epidemic poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 67, p. 1202. 1916.
- and G. W. Wheeler: The etiology of epidemic poliomyelitis. *Journ. of infect. dis.* Vol. 22, p. 280. 1918.
- Ruppert, F.: Die Präcipitinreaktion bei Rinderpest. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 27, S. 423. 1919.
- Saito, T.: Untersuchungen über Immunitätsreaktionen bei Geflügelpocken. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 46, S. 23. 1926.
- Sanderson, E. S.: A note on the bacteriophage with respect to complement fixation tests. *Journ. of immunol.* Vol. 10 p. 625. 1925.
- Sato, K.: Experimentelle Beiträge zur Vaccineimmunität. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 32, S. 481. 1921.
- Schern, K. und F. Mrowka: Ergebnisse neuerer deutscher Forschungen über Rinderpest. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 27, S. 424. 1919.
- Schneider, H.: Über den Nachweis virulicider Antikörper im Blute von Pockenkranken und Pockenrekonvaleszenten. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 38, S. 271. 1923—1924.
- Untersuchungen über die Beziehungen der viruliciden Antikörper zur Vaccineimmunität. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 53 S. 270. 1927.
- Schnürer, J.: Zur präinfektionellen Immunisierung der Hunde gegen Lyssa. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 51 S. 46. 1905.
- Schoening, H. W.: Recent research on foot-and-mouth disease with special reference to the work of the American commission. *Journ. of bacteriol.* Vol. 13, p. 21. 1927.
- Schottmüller, H.: Der Liquor cerebrospinalis bei Infektionskrankheiten, insbesondere im Zusammenhang mit der Wassermannschen Reaktion bei Poliomyelitis acuta epidemica. *Münch. med. Wochenschr.* Bd. 59, S. 1988. 1912.
- Schultz, E. W.: Inactivation of staphylococcus bacteriophage by trypsin. *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 25, p. 280. 1928.
- Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. I. Introductory remarks. *Journ. of immunol.* Vol. 15. 1928 (Im Druck).
- L. T. Bullock and F. Lawrence: Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. II. The antigenic properties of vaccinia virus. *Journ. of immunol.* Vol. 15. (Im Druck.)
- — and H. V. Brewer: Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. III. The antigenic properties of rabies virus. *Journ. of immunol.* Vol. 15. 1928. (Im Druck.)
- and J. Hoyt: Studies on the antigenic properties of the ultraviruses. IV. The antigenic properties of herpes virus. *Journ. of immunol.* Vol. 15. 1928. (Im Druck.)
- Schürmann, W. und E. Sonntag: Untersuchungen über die auf verschiedene Weise hergestellten Tetanusheilsera mit Hilfe von Immunitätsreaktionen und Tierversuchen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 9, S. 490. 1911.
- Seibert, F. B.: The cause of many febrile reactions following intravenous injections. *Americ. journ. of physiol.* Vol. 71, p. 621. 1924—1925.
- Semmer, E.: Über das Rinderpestkontagium und über die Immunisierung und Schutzimpfung gegen Rinderpest. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1893. S. 590.
- Semple, D.: On the preparation and use of antirabic serum and on the rabicidal properties of the serum of patients after undergoing antirabic treatment; also a note on the blood of a patient suffering from hydrophobia. *Lancet.* Vol. 1, p. 1611. 1908.

- Shaw, E. B., H. E. Thelander and E. C. Fleischner: Convalescent serum in preparalytic cases of poliomyelitis. *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 85, p. 1555. 1925.
- Sherwood, N. P. and C. M. Downs: Further studies of pleomorphic streptococci-biologic reactions. *Journ. of infect. dis.* Vol. 24, p. 133. 1919.
- Shiga: Über Komplementablenkung bei Pocken. *Agata-Festschrift. Ref. in Weichardts Jahrb. d. Immunitätsforsch.* Bd. 6, S. 502. 1910.
- Smillie, W. G.: Cultivation experiments on the globoid bodies of poliomyelitis. *Journ. of exp. med.* Vol. 27, p. 319. 1918.
- Sobernheim, G.: Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität. *Ergebn. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 7, S. 133. 1925.
- Immunitätsverhältnisse bei Menschen- und Tierpocken. *Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung.* Berlin 1927.
- Stassano, H. et A. C. de Beaufort: Le principe lytique transmissible (bactériophage de d'Herelle) soumis au critérium de l'ultrafiltration ou filtration moléculaire. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 93, p. 1378. 1925.
- Sternberg, G. M.: Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infektionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I.* Bd. 19, S. 857. 1896.
- Sugai, T.: Über den Komplementbindungsversuch bei Variola vera. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 49, S. 650. 1909.
- Süpfle, K.: Die Vaccineimmunität: eine kritische und Experimentalstudie. *Arch. f. Hyg.* Bd. 68, S. 237. 1909.
- Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschung. *Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 1, S. 407. 1914.
- Takaki, J., A. Bonis and O. Koref: Die Komplementablenkung mittels Koktoantigen als Methode zur Identifizierung und Differenzierung des filtrierbaren Virus (Herpes, Encephalitis). III. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 47, S. 431. 1926.
- Takenomata, N.: Über nichtspezifische Komplementbindungserscheinungen und ihre Abhängigkeit von der Kolloidlabilität des Blutserums. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie.* Bd. 41, S. 508. 1925.
- Tanaka, K.: Über die Untersuchung des Pockenerregers. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 32, S. 726. 1902.
- Teissier, P. et P. Gastinel: De la réaction de fixation dans la vaccine et la variola. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 73, p. 264. 1912.
- — Les réactions humorales dans la vaccine humaine ou expérimentale et dans la variole (réactions d'infection, réactions d'immunité). *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 155, p. 1170. 1912.
- Theiler, A.: Blutserum immuner Tiere im Kampfe gegen die Rinderpest. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 6, S. 205. 1898.
- Tizzoni, G. und E. Centanni: Weitere Untersuchungen über die Heilung der ausgebrochenen Rabies. *Dtsch. med. Wochenschr.* Bd. 18, S. 702. 1892.
- Todorovitch, K.: La réaction de fixation au course des inoculations herpétiques chez l'homme et chez le singe. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 92, p. 1017. 1925.
- Tokishige, H.: Derzeitige Resultate von Immunisierungsversuchen gegen die Rinderpest. *Berl. tierärztl. Wochenschr.* 1897. S. 315.
- Tomarkin, E. und P. Suárez: Präcipitation und Thermopräcipitation bei Vaccine. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig.* Bd. 26, S. 385. 1917.
- Torikata, R.: Koktopräcipitino-gen und Koktoimmunogene. *Bern: Max Drechsel* 1917.
- Toyoda, T.: Versuch über Infektion und Immunität bei verschiedenen Tierpockenarten. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 102, S. 592. 1924.
- Tsen, E. T. H.: The etiology of epidemic poliomyelitis. *Journ. of exp. med.* Vol. 28, p. 269. 1918.
- Uhlenhuth: Über den heutigen Stand und den weiteren Ausbau der Maul- und Klauen-seucheforschung. *Dtsch. tierärztl. Wochenschr.* Bd. 28, S. 515. 1920.
- Unger, L.: Die vaccinale Immunität. *Wien. klin. Wochenschr.* Bd. 28, S. 829 u. 865. 1915.

- Urbain, A et A. Netter: Au sujet de notre technique de la réaction de fixation dans le zona. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 100. 1926.
- Urech, E. et H. Pache: Contribution à l'étude des sérums antibactériophages. Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 56, S. 275. 1926.
- Vaughan, V. C.: A chemical concept of the origin and development of life. A preliminary presentation. Journ. of laborat. a. clin. med. Vol. 13, p. 1. 1927.
- de Waële, H. et E. Sugg: Étude sur la variola et la vaccine. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie. Tome 12, p. 205. 1904.
- — Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 39, S. 46 u. 142. 1905.
- Waksman, S. A. and W. C. Davison: Enzymes. p. 364. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1926.
- Waldmann, O. Zur Impfung mit Löffler Serum bei Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Wochenschr. Bd. 38, S. 88. 1922.
- und C. Trautwein: Über Infektion und Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 89, S. 162. 1922—1923.
- — Die Maul- und Klauenseucheimmunität nach künstlicher und spontaner Infektion sowie nach simultaner Impfung. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankheiten, Abt. I, Orig. Bd. 90, S. 448. 1923.
- Weil, E.: Über den Lues-Antikörpernachweis im Blute von Luetischen. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 20, S. 527. 1907.
- Weinberg, A. R., Prévot et P. Goy: Flocculation des sérums agglutinants par les filtrats des cultures microbiennes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 90, p. 329. 1924.
- Weiss, E.: The bacteriophage-antibacteriophage reaction. Journ. of immunol. Vol. 13, p. 301. 1927.
- Wells, C. W.: Immune human serum in the treatment of acute poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 67, p. 1211. 1916.
- Williams, A. W.: Etiology of Poliomyelitis. Proc. of the soc. Americ. bacteriol. 1916. Ref. Abst. bacteriol. Vol. 1, p. 33. 1917.
- Winkler, W. F.: Studien zur Variola und Vaccineimmunität. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Abt. I. Bd. 21, S. 45. 1925.
- Wollman, E. et L. Goldenberg: Le phénomène de d'Herelle et la réaction de fixation. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 85, p. 772. 1921.
- et E. Suárez: Ultra-filtration du bactériophage et des protéines sériques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 96, p. 15. 1927.
- Wollstein, M.: A biological study of the cerebro-spinal fluid in anterior poliomyelitis. Journ. of exp. med. Vol. 10, p. 476. 1908.
- Xylander: Die Komplementbindungsreaktion bei Syphilis, Impfpocken und anderen Infektionskrankheiten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 51, S. 290. 1909.
- Yonezawa, T.: Einfluß der Revaccination auf die virulicide Kraft des Blutes beim vaccine-immunen Kaninchen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 92, S. 131. 1924.
- Zell, C. A.: Serodiagnosis of rabies. Americ. Journ. of vet. med. Vol. 8, p. 637. 1913.
- Zinck: Serumimpfungen zur Bekämpfung der bösartigen Maul- und Klauenseuche mit Rekonvaleszenzserum. Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 71, S. 633. 1920.
- Zingher, A.: The diagnosis and serum treatment of anterior poliomyelitis. Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 68, p. 817. 1917.
- Zinsser, H.: The more recent developments in the study of anaphylactic phenomena. Arch. of intern. med. Vol. 16, p. 223. 1915.
- Infection and resistance. p. 666. New York: Mac Millan 1923.
- and E. F. Tang: Immunological studies with herpes virus with a consideration of the herpes-encephalitis problem. Journ. of exp. med. Vol. 44, p. 21. 1926
- — Studies in ultrafiltration. Journ. of exp. med. Vol. 46, p. 357. 1927.
- Zoeller, C. et N. Decamps: La fixation au complément chez sujets vaccinés par anatoxine tétanique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 1031. 1926.

# V. Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub.

Von

**Bruno Lange**-Berlin.

Mit 2 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Einleitung . . . . .	237
A. Die allgemeinen Bedingungen der Verbreitung pathogener Mikroorganismen auf dem Luftwege . . . . .	238
1. Die allgemeinen Bedingungen der Tröpfcheninfektion . . . . .	239
2. Die allgemeinen Bedingungen der Staubinfektion . . . . .	251
B. Die Bedeutung der Tröpfchen- und der Staubinfektion für die einzelnen Infektionskrankheiten . . . . .	262
1. Tröpfchen- und Staubinfektion bei der Tuberkulose . . . . .	263
2. Tröpfchen- und Staubinfektion bei den wichtigsten akuten Infektionskrankheiten, bei denen erfahrungsgemäß die Ansteckung auf dem Luftwege eine Rolle spielt (Influenza, Poliomyelitis, Genickstarre, Keuchhusten, Diphtherie, Masern, Scharlach, Pocken und Lungenpest) . . . . .	274
Schluß . . . . .	288
Literatur . . . . .	289

## Einleitung.

Während man früher allgemein glaubte, daß eine Verbreitung pathogener Mikroorganismen nur durch die grob sichtbaren infektiösen Ausscheidungen des Kranken (Auswurf, Stuhl, Eiter usw.) erfolge, ist dank den Untersuchungen von Flügge und seiner Schule unsere Aufmerksamkeit noch auf eine andere Art der Kontagienverbreitung hingelenkt worden. Flügge (4) fand, daß die Erreger ansteckender Erkrankungen vom Kranken vielfach beim Niesen, Sprechen, besonders aber beim Husten in Form feiner Tröpfchen in die Luft ausgeschieden werden<sup>1</sup>. Es kann wohl heute als bewiesen gelten, daß diese Art der Kontagienverbreitung für viele Infektionskrankheiten eine sehr wichtige Rolle spielt. Flügge hat nun aber an seine Beobachtungen noch eine weitere Schlußfolgerung von größter praktischer Tragweite geknüpft, und diese ist in ihrer Bedeutung heute wieder lebhaft umstritten: die Ansteckung soll nämlich

<sup>1</sup> 1884 spricht übrigens schon Robert Koch von einer Verbreitung der Tuberkulose auch durch frische ausgehustete Tröpfchen, und 1889 macht Johnie auf die Bedeutung ausgehusteter, in die Luft übergehender Sputumteilchen für die Verbreitung der Rindertuberkulose aufmerksam.

nach ihm da, wo infektiöse Tröpfchen von Kranken ausgeschieden werden, in der Hauptsache durch Einatmung der frischen Sekrettröpfchen zustande kommen. Diese Ansteckungsart bezeichnet Flügge als Tröpfcheninfektion.

Wir werden uns im folgenden bei Besprechung der Tröpfcheninfektion im wesentlichen an die Flüggesche Definition halten; es scheint allerdings ratsam, den Begriff „Tröpfcheninfektion“ etwas weiter zu fassen und auf jede direkte aerogene Übertragung frischer Sekrettröpfchen auf die Schleimhäute gesunder Menschen anzuwenden. Die Verbreitung durch getrocknete und dann in Staub übergehende Tröpfchen wird besser im Abschnitt „Staubinfektion“ abgehandelt, sie zur Tröpfcheninfektion zu zählen, ist unzuverlässig, nicht bloß, weil hiermit eine Abweichung von der Flüggeschen Definition gegeben wäre, sondern vor allem, weil durch eine solche Einteilung der praktisch höchst wichtige Unterschied zwischen einer Verbreitung der Mikroorganismen in feuchtem und andererseits in trockenem Zustande verwischt würde.

Welche Bedeutung einerseits die sogenannte Tröpfcheninfektion, auf der anderen Seite die Übertragung pathogener Keime in Staubform für die Verbreitung von Infektionskrankheiten hat, das muß natürlich letzten Endes für jede ansteckende Krankheit besonders entschieden werden. Um dies zu können, bedürfen wir aber einer möglichst eingehenden Kenntnis der allgemeinen Bedingungen der Verbreitungsweise pathogener Mikroorganismen auf dem Luftwege. Bevor wir uns daher den einzelnen Infektionskrankheiten zuwenden, wollen wir diese allgemeinen Bedingungen einmal näher untersuchen.

## A. Die allgemeinen Bedingungen der Verbreitung pathogener Mikroorganismen auf dem Luftwege.

Daß sich in der den Menschen umgebenden Luft lebende Mikroorganismen befinden, hat man schon seit langer Zeit vermutet, erst Pasteur gelang es, dies experimentell sicher nachzuweisen; die quantitative Abschätzung der Luftkeime und die Bestimmung ihrer Arten wurde aber erst durch die Einführung fester Nährböden in die Bakteriologie durch Robert Koch und seine Schule möglich. Robert Koch (1), Hesse, Petri (1), William, Ficker (1 u. 5) u. a. haben Methoden zur Bestimmung der Anzahl und Arten der Luftkeime angegeben und selbst zahlreiche für das Studium der Luftkeime grundlegende Untersuchungen ausgeführt. In heutiger Zeit macht man wohl neben der Methode von Petri und Ficker hauptsächlich von dem Plattenverfahren Gebrauch (Gelatine- oder Agarplatten, die eine gewisse Zeit offen der Luft exponiert werden).

Die Anzahl der Luftkeime unterliegt größten Schwankungen. Im Freien beträgt die in 1 cbm Luft enthaltene Keimmenge im Mittel 500—1000 Keime, nur etwa  $\frac{1}{5}$  davon sind Bakterien,  $\frac{4}{5}$  Schimmelpilze [Flügge (5)]. Viel beträchtlicher ist unter Umständen die Anzahl der Keime in der Luft geschlossener Räume. Während bei völlig ruhender Luft allerdings auch hier die Anzahl der Luftkeime eine sehr geringe sein kann, ist sie doch meist infolge der Hantierungen von Menschen recht erheblich. Die in der Luft vorkommenden verschiedenen Arten von Keimen sind u. a. von Flemming ausführlich untersucht und beschrieben worden. Flemming hat auch den Einfluß atmosphärischer Faktoren auf die Zusammensetzung und Menge der Luftkeime studiert. Wenn so viel

häufiger saprophytische Arten in der Luft nachgewiesen werden als pathogene, so hängt dies, wie leicht verständlich ist, damit zusammen, daß die saprophytischen Bakterienansiedelungen im Freien, aber auch in Wohnungen die pathogenen Keime quantitativ unendlich übertreffen.

Als Quellen der Luftkeime kommen die verschiedensten Oberflächen, auf welchen sich Bakterienansiedelungen befinden, in Betracht, für die pathogenen Arten im wesentlichen die Ausscheidungen des Menschen, seine Haut und Schleimhäute, seine Wohnung, Kleidung und Gebrauchsgegenstände. Von den Infektionsquellen gehen die pathogenen Mikroorganismen teils in Tröpfchen enthalten, teils in trockenem Staub in die Luft über. So ähnlich in mancher Beziehung das Verhalten bakterienhaltiger Tröpfchen und keimhaltigen Staubes ist, so sind doch andererseits zwischen beiden Arten der Verbreitung von Krankheitserregern so ins Auge fallende Verschiedenheiten gegeben, daß die Bedingungen der sogenannten Tröpfcheninfektion und der Staubinfektion zweckmäßig jede für sich untersucht werden.

### 1. Die allgemeinen Bedingungen der Tröpfcheninfektion.

Die Bedingungen für den Übergang lebender Keime von feuchten Flächen in die Luft, sowie für die Fortführung der mit Keimen beladenen Tröpfchen durch Luftströme sind erst durch Flügge und seine Schule in exakter Weise experimentell untersucht worden. Die älteren einschlägigen Arbeiten von Nägeli, Buchner, Soyka, Wernich u. a. sind wegen der ihnen vielfach anhaftenden Versuchsfehler schwierig zu deuten, sie sollen deshalb hier nicht näher besprochen werden.

Nach Flügges Untersuchungen besteht die schon von Nägeli vertretene Ansicht, daß durch Verdunstung oder durch Luftströme, welche über die intakte Oberfläche einer Flüssigkeit oder feuchter Objekte hinwegstreichen, keine Ablösung von Keimen erfolgt, zu Recht. Erst durch Luftströme von 4 m pro Sekunde und darüber werden keimhaltige Tröpfchen abgelöst, offenbar um so leichter, je stärker eine Bewegung der Flüssigkeit und Schaumbildung durch den Luftstrom verursacht wird. Im Innern geschlossener Räume kommen solche Stromstärken, die ein Losreißen von Keimen bewirken können, fast nie zur Aktion, dagegen kommen hier andere Momente erheblich in Betracht, die selbst ohne gleichzeitige stärkere Luftströmungen zur Tröpfchenbildung führen müssen. So z. B. das Ausgießen infektiöser Flüssigkeiten, die Hantierungen beim Waschen von Bett- und Leibwäsche und Geschirr. B. Heymann (4) hat nachgewiesen, daß auch bei der Wasserspülung eines Abortes keimhaltige Tröpfchen in die Luft übergehen können. Mit Jochimsen konnte ich selbst eine Ablösung infektiöser Tröpfchen von feuchten Taschentüchern bei starkem Schütteln derselben feststellen. Eine beachtenswerte Infektionsgefahr dürfte indessen auf diesem Wege kaum gegeben sein. Von großer Wichtigkeit ist dagegen eine andere Art der Entstehung infektiöser Tröpfchen. Wie Flügge und seine Schule nachgewiesen hat, werden häufig beim Sprechen, Niesen, ganz besonders beim Husten mit dem Expirationsstrom Tröpfchen ausgeschleudert. Aus den Arbeiten von Aron, Nenninger, Geigel, Magne und Chaussé geht hervor, daß an der Stimmritze beim Husten Strömungsgeschwindigkeiten von 40—100 m pro Sekunde, entsprechend einem Druck von mehr als 100 mm Hg herrschen, also Geschwindigkeiten, die sonst nur bei einem

Orkan vorkommen. Daß derartige Luftströme ein in der Trachea aufsteigendes Sekret leicht in Tröpfchen zerlegen können, muß ohne weiteres einleuchten. Die beim Niesen entstehenden Luftströmungen haben ebenfalls beträchtliche Gewalt, weniger stark, wenn auch immer noch erheblich, ist der Luftdruck beim lauten Sprechen (Konsonanten), dagegen sind beim Schreien die Vorbedingungen für eine Tröpfchenverstreung wenigstens aus der Mundhöhle im allgemeinen nicht günstig [Strauß (1)].

Die Ausatemluft ist bei ruhiger Atmung nach den Untersuchungen von Gunning, Straus, Straus und Dubreuil, Grancher und de Gennes, F. Müller (1), Koelzer u. a.<sup>1</sup> so gut wie immer frei von Mikroorganismen. Koelzer fand bei Phthisikern nur unter gewissen Bedingungen (reichlichem feuchtem Katarrh der Lungen, Kehlkopftuberkulose) eine geringe Ausscheidung von Bacillen mit der Atemluft. Eine praktische Bedeutung legt aber auch der Autor selbst diesen Befunden nicht bei.

Unter natürlichen Bedingungen ist nach allen Erfahrungen Voraussetzung für eine stärkere Tröpfchenverstreung vermehrte Feuchtigkeit, in der Hauptsache ein feuchter Katarrh der Schleimhäute der Mund-Rachenhöhle und des Respirationstractus. Je reichlicher und dünnflüssiger das Sekret ist, und je stärker andererseits der beim Husten, Niesen und Sprechen in Wirkung tretende Luftstrom, um so reichlicher muß die Tröpfchenverstreung ausfallen.

Über die näheren Bedingungen der beim Sprechen, Husten und Niesen von der Mundflüssigkeit ausgehenden Tröpfchenverstreung unterrichten uns die grundlegenden experimentellen Untersuchungen von Laschtschenko und Koeniger. Die Autoren nahmen eine Flüssigkeit in den Mund, die mehrere Ösen einer *Prodigosus*kultur enthielt, und fingen dann die beim Sprechen usw. in Tröpfchenform verstreuten *Prodigosus*keime auf Agarplatten auf. Aus der Zahl der auf den Platten auswachsenden *Prodigosus*kolonien gewannen sie einen Maßstab für die Tröpfchenverstreung unter verschiedenen Bedingungen. Hübener studierte die Entstehung von Wundinfektionen durch Mundtröpfchen mit derselben Versuchsanordnung wie die beiden genannten Autoren. Strauß (1) untersuchte die natürliche Verstreung von Tröpfchen beim Sprechen, in einer späteren Arbeit (2) auch die Verstreung beim Husten. Seine an Gesunden und Kranken angestellten Experimente sind deshalb besonders wertvoll, weil sie auf die Verwendung einer *Prodigosus*kultur verzichten und auch sonst durchaus den natürlichen Verhältnissen entsprechen. Nachdem ihm Vorversuche die Gleichwertigkeit der Platten- und Objektträgermethode ergeben hatten, verwandte er ausschließlich Objektträger zum Auffangen der Tröpfchen und untersuchte die Tröpfchen nach dem Antrocknen in ungefärbtem Zustande.

Die klassischen Untersuchungen von B. Heymann (1 u. 2) und Ziesché über die Verspritzung von Lungenauswurf beim Husten sind an Phthisikern angestellt worden, dabei wurden die Tröpfchen ebenfalls auf Objektträgern aufgefangen, nach Ziehl-Neelsen gefärbt, ihre Form und Größe bestimmt. Die Größe der Tröpfchen wurde mittels Okularmikrometers gemessen. Die Untersuchungen von Heymann und Ziesché sind später von Hippke, Strauß, Jellenigg (2), Siegl, Olsen und Strauß, Seiffert (1 u. 2), Braeuning und Hollmann bestätigt und ergänzt worden.

<sup>1</sup> Ausführliche Literatur siehe Gotschlich.



Seiffert hat, offenbar ausgehend von früheren ähnlichen, aber nicht ganz geglückten Versuchen von Koeniger, eine für die Praxis recht brauchbare Methode gefunden, die die Tröpfchenverstreung anschaulich zur Darstellung bringt. Wenig saugende Papiere werden mit einer 2%igen Lösung von Ferrosulfat, nach dem Trocknen mit pulverisiertem roten Blutlaugensalz behandelt. Wird gegen diese Papiere gehustet, so markieren sich die niedergeschlagenen Tröpfchen auf dem Papier als dunkelblaue Flecke. Der Nachteil der Methode liegt darin, daß sie eine Unterscheidung zwischen den gefährlichen Bronchialtröpfchen und harmlosen Mundtröpfchen nicht gestattet.

Den aufgeführten Forschungen ist es zu danken, wenn wir über Menge, Form, Größe und die Gesetze der Fortbewegung der Tröpfchen hinreichend gut unterrichtet sind. Die Tröpfchen sind teils solide Flüssigkeitskugeln, teils haben sie durch Aufnahme von Luft mehr oder weniger Bläschencharakter. Wir haben zwischen Mundtröpfchen und Bronchialtröpfchen (Ziesché) zu unterscheiden. Beim Sprechen werden selbstverständlich nur Mundtröpfchen produziert, beim Husten teils Mundtröpfchen, zum Teil, nämlich wenn ein Katarrh der Bronchien bzw. Lungen besteht, Bronchialtröpfchen (Abb. 1 u. 2). Die aus der Mund-Rachenhöhle stammenden Tröpfchen — über die beim Niesen produzierten liegen exakte morphologische Untersuchungen nicht vor —

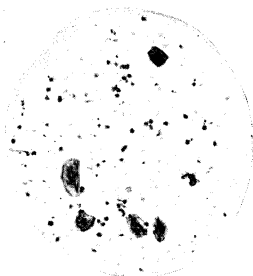


Abb. 1. Mundtröpfchen.

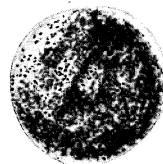


Abb. 2. Bronchialtröpfchen.

(Methylenblaufärbung. Vergr. 1:50.)

bestehen aus Schleim, Epithelien und den Bakterien der Mundhöhle, Leukocyten finden sich in ihnen in der Regel nur bei pathologischen Zuständen der Mund-Rachenschleimhaut, die Bronchialtröpfchen, die meist kleiner sind als die Mundtröpfchen und bei der Methylenblaufärbung durch ihre dunklere Farbe auffallen, enthalten keine Epithelien, dagegen zahlreiche einem fädigen, aus Schleim oder Fibrin bestehenden Gerüst eingelagerte Leukocyten, sehr selten Begleitbakterien (Kokken), aber Keime, die den Bronchien und tieferen Lungenabschnitten entstammen. Zwischen diesen beiden Typen gibt es viele Übergänge. Es kommen auch, wohl meist der Mundhöhle entstammende Tröpfchen vor, die keine zelligen Bestandteile, dagegen öfters einzelne Bakterien enthalten. Werden sowohl Mundtröpfchen wie Bronchialtröpfchen gleichzeitig ausgehustet, so liegen die Bronchialtröpfchen vorwiegend in der Achse, die Mundtröpfchen mehr in der Peripherie des Streuungskegels, das hängt offenbar mit der größeren Kraft zusammen, mit der die Bronchialtröpfchen herausgeschleudert werden, deshalb fliegen sie im allgemeinen auch weiter als die Mundtröpfchen. Nur die kleinsten Bronchialtröpfchen haben eine sehr geringe Propulsivkraft. Die Tröpfchenmenge und das Verhältnis der verschiedenen Typen von Tröpfchen zueinander schwankt in großen Grenzen. Bei Bronchialkatarrhen verschiedener Ätiologie fand Hippke nicht selten in 10 Minuten

bei 50 cm Entfernung über 100 Tröpfchen pro Objektträger. Die Zahl der Mundtröpfchen verhält sich zu der der Bronchialtröpfchen durchschnittlich wie 3 : 1 (Hippke, Seiffert). Für die Größe der produzierten Tröpfchen scheint die Beschaffenheit des Sekretes nicht so wesentlich zu sein, wie man glauben könnte, dagegen hängt die Menge der produzierten Tröpfchen, im besonderen der kleinsten, in hohem Maße von der Konsistenz des Sekretes ab, wie auch v. Angerer in Versuchen mit alkoholischer Fuchsinlösung und gefärbter Nährgelatine verschiedener Temperaturen zeigen konnte. Je dünnflüssiger das versprayed Medium war, um so größer war die absolute Zahl der kleinsten Tröpfchen. Auch bei der natürlichen Tröpfchenverstreung ist immer wieder beobachtet worden, daß im allgemeinen nur relativ dünnflüssiges Sputum zu einer reichlichen Tröpfchenverstreung führt.

Die Größe der einzelnen Tröpfchen beträgt  $30\ \mu$  bis 3 mm im Durchmesser. Größere und kleinere Tröpfchen sind so selten, daß sie praktisch kaum eine Rolle spielen dürften. Die Mehrzahl der Hustentröpfchen hat nach Hippke und Strauß eine Größe von 100—500  $\mu$ . Nun ist allerdings, worauf Heubner und Strauß (2) auf Grund ihrer experimentellen Beobachtungen mit Recht hinweisen, der Durchmesser eines Tröpfchens nach seinem Niederfallen auf einer glatten Fläche wahrscheinlich doppelt so groß als der des intakten noch in der Luft schwebenden Tröpfchens, ferner ist damit zu rechnen, daß durch die Objektträgermethode die kleinsten Tröpfchen nicht zur Darstellung gebracht werden, weil sie sich überhaupt nicht niederschlagen (Ziesché u. a.). Bisher haben wir aber keine Anhaltspunkte dafür, daß diese Fehlerquellen bei der Beurteilung der Frage eine Rolle spielen. Was im besonderen den zweiten wichtigeren Einwand gegen die Objektträgermethode betrifft, so haben auch die Untersuchungen von Olsen und Strauß mit Verwendung des d'Herelleschen Lysats keinerlei Beweise dafür erbringen können, daß bei natürlicher Verstreung von Mundtröpfchen unter 20  $\mu$  vorkommen.

Nicht erwiesen scheint mir auch die wiederholt ausgesprochene Vermutung [Wissemann, Emmerich, Germano (3), Chaussé (6) u. a.], daß die kleinsten Hustentröpfchen während ihres Fluges durch die Luft schnell verdunsten und noch schwebend in Bacillentaub übergehen. In Untersuchungen mit Keschischian konnte ich die feinsten Tropfen einer versprayed Fuchsinlösung noch zum Teil nach einer Stunde als Tröpfchen nachweisen. Die Versprayed fand allerdings bei ziemlich feuchter Luft statt. Olsen und Strauß fanden bei Versprayed d'Herelleschen Lysats (s. oben) auf den exponierten Objektträgern nicht weniger Tropfen als Löcher auf den zum Nachweis der Lysine dienenden beimpften Agarplatten trotz längerer Exposition. Wenn ein Verdunsten der Tröpfchen in größerem Umfange während der Beobachtungszeit stattgefunden hätte, wäre dies in einer Differenz der Werte zugunsten der Agarplatten zum Ausdruck gekommen. Im gleichen Sinne sind Experimente ausgefallen, die Haun<sup>1</sup> kürzlich in meinem Laboratorium angestellt hat. Nach meinen Untersuchungen mit Jochimsen sterben Influenzabacillen, sobald sie als trockener Staub mit getrocknetem Sputum in die Luft übergehen, in wenigen Minuten ab. Haun brachte nun ein influenza bacillenhaltiges verdünntes Sputum zur Versprayed und exponierte den entstehenden außerordentlich feinen Tröpfchen zu verschiedenen Zeiten nach der Versprayed Levinthalagarplatten. Wenn die Tröpfchen tatsächlich schnell verdunsteten, müßten die Influenzabacillen, der schützenden Feuchtigkeitshülle beraubt, während ihres Schwebens in der Luft bald absterben. Dies ist aber nicht der Fall. Vielmehr fand Haun noch 30 Minuten nach der Versprayed reichlich Influenzokolonien auf den Platten; mindestens bis zu dieser Zeit hatte also ein Trocknen der Bacillen durch Verdunsten der Tröpfchen in größerem Umfange noch nicht statt-

<sup>1</sup> Werden demnächst in der Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. mitgeteilt.

gefunden. Erst nach einer Stunde waren nur noch vereinzelte Influenzabacillen lebend in der Luft nachweisbar, nach 2 Stunden überhaupt nicht mehr. Ganz anders fielen Kontrollversuche mit Versprayung der gegen Trocknen ziemlich widerstandsfähigen Prodigiosuskeime aus. In diesen konnten lebende Prodigiosusbacillen noch nach 2 Stunden in sehr reichlicher Zahl in der Luft nachgewiesen werden.

Hiernach glaube ich annehmen zu sollen, daß bei den doch viel größeren und nur kurze Zeit schwebenden natürlichen Hustentröpfchen eine Umwandlung in Staubform während des Schwebens in der Luft nicht in Frage kommt. Auch der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Verdunstung der Tröpfchen dürfte unter den in der Praxis gegebenen Bedingungen ohne Belang sein.

In epidemiologischer Hinsicht ist nun eine Eigenschaft der Tröpfchen von größtem Interesse, nämlich ihre Fallgeschwindigkeit. Davon hängt es nämlich ab, ob sie bei ruhender Luft längere Zeit schweben und durch schwache Luftströme über weite Strecken fortgeführt werden können. Es bedarf keiner besonderen Erläuterung, daß von infizierten Tröpfchen, wenn sie wie feiner Staub längere Zeit in der Luft schweben können, eine wesentlich höhere Ansteckungsgefahr ausgehen würde als von rasch zu Boden sinkenden Tröpfchen. Nur im ersten Fall darf eigentlich von einer „Luftinfektion“ gesprochen werden, in letztem Fall wäre die Ansteckung nach Zeit und Raum an den Hustenstoß geknüpft.

Wenn man in einem geschlossenen Raum mit Eosin gefärbtes Sputum versprays, und zwar mittels Sprayapparates, der Tröpfchen der verschiedensten Größe liefert, und dann diesem Tröpfchengemenge zu bestimmten Zeiten nach der Sprayentwicklung Objektträger aussetzt, so kann man leicht feststellen, daß nach wenigen Sekunden nur noch Tröpfchen unter  $200 \mu$  schweben, alle größeren haben sich dann schon zu Boden gesetzt. Nach einigen Minuten sind in der Regel nur noch Tröpfchen bis höchstens  $20 \mu$  Durchmesser in der Luft nachweisbar. Die nach 1 bis 3 Stunden noch schwebenden Tröpfchen haben durchweg eine Größe von wenigen  $\mu$  (Lange und Keschischian). Chaussé traf schon nach 40 bis 60 Sekunden nur noch kleinste Tröpfchen von  $20 \mu$  und darunter in der Luft schwebend an.

Die Fähigkeit, bei ruhender Luft längere Zeit zu schweben, kommt also ausschließlich den kleinsten unter natürlichen Verhältnissen sehr selten anzutreffenden Tröpfchen zu. Bei ihnen wird wegen ihrer im Verhältnis zur Masse großen Oberfläche die Fallgeschwindigkeit durch den Luftwiderstand stark gehemmt.

In guter Übereinstimmung mit diesen Laboratoriumsbeobachtungen stehen die Erfahrungen über die natürliche Tröpfchenverstreung (B. Heymann, Strauß u. a., s. o.). Die Verstreung erfolgt in der Regel nicht weiter als 1 m und fast ausschließlich in der Richtung des Expirationsstromes. Zwar findet man nach Minuten noch Tröpfchen schwebend (Hippke), aber die Hauptmasse der großen und mittleren Tröpfchen senkt sich sehr schnell zu Boden.

Wenn Laschtschenko<sup>1</sup> und Koeniger eine Flugfähigkeit der Tröpfchen viele Meter weit und auch ein längeres Schweben (bis zu einer Stunde) feststellen konnten, so ist erstens zu berücksichtigen, daß beide Autoren sich in der Hauptsache mit den beim lauten Sprechen und Niesen produzierten Tröpfchen beschäftigt haben. Für diese liegen vielleicht andere Bedingungen vor, als für die bei Katarrhen der Lunge entstehenden Hustentröpfchen. Nach den Erfahrungen über den Einfluß der Konsistenz des Mediums für die Tröpfchenentstehung (vgl. S. 242) muß angenommen werden, daß kleinste Tröpfchen (von etwa  $20 \mu$  Durchmesser) viel reichlicher bei Verstäubung der sehr dünnen Mundflüssigkeit entstehen als bei einer Zerlegung des wesentlich zäheren Sputums. Aber auch die etwas

<sup>1</sup> Die Beobachtungen von v. Weismayr, der die Versuche von Laschtschenko wiederholte, entsprechen im großen und ganzen mehr den soeben zitierten Ergebnissen von B. Heymann u. a.

künstliche Versuchsanordnung der Autoren, die eine vermehrte Speichelsekretion bedingt [Strauß (1)], dürfte an den auffallenden Ergebnissen schuld sein. Es wurden ferner außerordentlich dichte Aufschwemmungen von *Prodigiosus*-bacillen in den Mund genommen. Solche Bedingungen kommen wahrscheinlich in der Praxis niemals vor, mindestens sind uns keine Infektionskrankheiten bekannt, bei denen in der Mundhöhle oder Nase derart ungeheure Mengen von Erregern vorhanden sind. Bei der Verstäubung so konzentrierter Aufschwemmungen von Bakterien beim Sprechen und Niesen sind offenbar auch die kleinsten vorkommenden Tröpfchen noch häufig bakterienhaltig (vgl. S. 249). Es ist aber auch möglich, daß bei den erwähnten Experimenten Versuchsfehler eine Rolle spielen. Trotz der ausgedehnten und negativ verlaufenden Kontrollversuche, die z. B. Koeniger angestellt hat, um eine Staubinfektion auszuschließen, besteht nach meinen Erfahrungen doch die Möglichkeit, daß die überall hin verstreuten keimhaltigen Tröpfchen an verschiedenen Objekten, z. B. der Kleidung des Experimentators angetrocknet, dann durch die im Versuch erforderlichen Manipulationen in Form feinen Staubes in die Luft übergeführt worden sind und ein längeres Schweben der Tröpfchen vorgetäuscht haben. Bei Schlüssen von den Ergebnissen von Laschtschenko und Koeniger auf die natürlichen Verhältnisse ist also Vorsicht geboten.

Einen sehr beschränkten Wert in bezug auf die Frage der Schwebefähigkeit der natürlichen Tröpfchen haben alle mit künstlichem Sprayapparat angestellten Versuche.

Ein derartiger künstlicher Spray, z. B. der von Buchner, Tancreé u. a. konstruierte, liefert einen ganz außerordentlich feinen Nebel, der aus Tröpfchen besteht, deren Gros viel kleiner ist als die kleinsten nur selten beobachteten Hustentröpfchen. Diese künstlichen Tröpfchen von wenigen  $\mu$  Durchmesser vermögen in der Tat lange in der Luft zu schweben, sie werden, wie Flügel (2) nachgewiesen hat, durch Luftströmungen von  $\frac{1}{10}$  mm pro Sekunde fortgeführt<sup>1</sup>, sie gehen mühelos durch enge, vielfach gewundene Glasröhren (Paul), ja sogar durch Wattefilter hindurch, wovon sich jeder, der mit solchen Apparaten arbeitet, leicht überzeugen kann.

Diese grundsätzlichen Unterschiede zwischen dem künstlichen Spray und der natürlichen Tröpfchenverstreung sind früher nicht hinreichend beachtet worden und haben im besonderen auch in betreff einer praktisch höchst wichtigen Frage, nämlich der nach der Respirabilität der Tröpfchen schwerwiegende Mißverständnisse erzeugt. Sind die natürlichen beim Sprechen, Niesen und Husten ausgeschleuderten Tröpfchen respirabel?

In welchem Maße Tröpfchen durch Luftströme aus ihrer Flugbahn abgelenkt werden, hängt von ihrer Fallgeschwindigkeit und diese wieder neben der Stärke der Luftbewegung in erster Linie von der Größe der Tröpfchen ab. Experimentell ist die Frage von B. Heymann (2), Saenger, Hippke und Chaussé (1) und von uns selbst<sup>2</sup> geprüft worden. Wir haben in Anlehnung an die Experimente der genannten Autoren das Tröpfchengemenge eines künstlichen Sprays (Tröpfchengrößen zwischen 2 und 1000  $\mu$ ) mit einem der natürlichen Inspiration entsprechenden Luftstrom angesaugt.

Um zu ermitteln, bis zu welcher Größe die Tröpfchen von ihrer Flugbahn abgelenkt würden, nahmen wir das Ansaugen mittels einer Glasröhre vor, die in einem Glaskolben endete, an dessen Boden sich ein Objektträger befand. Hierdurch wurde eine Ausschleudering der Tröpfchen, welche die Glasröhre passiert hatten, auf dem Objektträger erzielt. Die sich auf dem Objektträger niederschlagenden Tröpfchen wurden dann mittels Okularmikrometers gemessen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war kurz folgendes:

Wenn von einer Versuchsperson aus dem Streuungsbereich des Sprays durch eine gerade Glasröhre Luft angesaugt wurde, und wenn die Mündung der Glasröhre in der Achse des Streuungskegels lag und die Glasröhre mit dieser

<sup>1</sup> Vgl. auch Hutchinson.

<sup>2</sup> Lange, B. und Keschischian.

Achse einen Winkel von  $135^{\circ}$  bildete, kamen noch vereinzelt Tröpfchen bis zu  $600 \mu$  zur Ablenkung und Ausschleuderung auf den Objektträger im Glaskolben, bei einem Winkel von  $90^{\circ}$  dagegen in der Regel nur Tropfen bis zu  $200 \mu$ , in der Hauptsache Tröpfchen unter  $50 \mu$ . Wurden die Bedingungen einer Ablenkung der Tröpfchen ungünstiger, z. B. der Winkel noch kleiner genommen, oder wurde die Einströmungsöffnung derart seitlich verschoben, daß sie über den Streubereich hinausragte, so kamen nur noch kleinste Tropfen unter  $20 \mu$  zur Ablenkung. Auch Hippke fand, daß durch einen der menschlichen Atmung entsprechenden Luftstrom vorwiegend sehr kleine Tröpfchen aus ihrer Flugbahn abgelenkt werden. W. Bulloch<sup>1</sup>, Olsen und Strauß stellten im Sprechversuch von Mensch zu Mensch die Einatmung beim Sprechen verstreuter prodigiosusbacillenhaltiger Tröpfchen fest. Wie verhält es sich nun mit der Fähigkeit eingeatmeter Tröpfchen, in die Lungen einzudringen?

Beim Durchsaugen durch eine gekrümmte Glasröhre zeigte sich in unseren Versuchen, daß schon sehr geringe Widerstände im Strombett, z. B. eine einfache rechtwinkelige Knickung des Rohres ausreichten, um Tröpfchen über  $100 \mu$  den Durchtritt durch die Röhre zu verwehren. Waren stärkere Widerstände vorhanden, z. B. eine spiralige Windung bei nur 6 mm weiter Röhre, so wurden alle Tröpfchen unter  $20 \mu$  beim Durchsaugen an der Glaswand der Röhre ausgeschleudert.

Die kleinen Hustentröpfchen werden also wohl verhältnismäßig leicht, wenn auch sicherlich nicht so leicht wie feinste Stäubchen eingeatmet, die Aussichten der Tröpfchen in die Lungen einzudringen, sind aber augenscheinlich sehr gering<sup>2</sup>. Man muß ja auch bedenken, daß die oberen Atemwege von der Natur in ganz vorzüglicher Weise auf ein Abfangen kleiner und kleinster in der Luft suspendierter Körperchen eingestellt sind. Bei normaler Kopfstellung steigt die eingeatmete Luft zunächst vertikal nach aufwärts und am Nasenrücken empor, läuft das Septum entlang unter dem Dach der Nasenhöhle und fällt dann wieder bogenförmig nach unten ab. Durch diese bogenförmige Strömungsrichtung der Atmungsluft und die beiden Knickungen beim Eintritt in die Nase und in den Rachen und ferner durch die zahlreichen Buchten und Vorsprünge des Naseninnern müssen Wirbel entstehen, die eine Ausschleuderung feiner mit der Luft eingeatmeter Körperchen an den Wänden der Nasenhöhle zur Folge haben. Weiterhin geben die im Nasenrachenraum beim Übergang in die Luftröhre, die im Kehlkopf hinter den Stimmbändern und den an den vielen Teilungsstellen der Bronchien entstehenden Wirbel zur Ausschleuderung kleiner eingeatmeter Körperchen an der Wand des Respirationstractus reichlich Veranlassung. Dazu kommen noch andere Momente, welche das Eindringen von Tröpfchen in die Lungen erschweren müssen, z. B. die Auskleidung der Nasenhöhlenwände mit einem zähen Schleim und der nach außen gerichtete Flimmerstrom der Tracheobronchialschleimhaut.

Auch die Beobachtungen über Staubinhalation sprechen nicht gerade zugunsten der Annahme, daß Tröpfchen von der Größe der natürlichen Hustentröpfchen auf direktem Wege in die Lungen eindringen können. Wir werden auf diese Beobachtungen gelegentlich der Besprechung der Staubinhalation noch näher eingehen müssen, hier sei nur auf einen Punkt hingewiesen. Man

<sup>1</sup> Zitiert bei Dudley.

<sup>2</sup> Wenn Gotschlich (2, S. 307) erst neuerdings wieder behauptet, daß 33% der eingeatmeten Tröpfchen in die Lungen eindringen, so verwechselt er offenbar die natürlichen mit den künstlichen Spray-Tröpfchen.

hat vielfach den in menschlichen Lungen vorkommenden Staub mikroskopisch untersucht und dabei auch die Größe der in den feinsten Bronchialverzweigungen, den Alveolen und im Gewebe selbst deponierten Staubteilchen bestimmt. Die Staubpartikelchen hatten in ihrer bei weitem überwiegenden Mehrzahl eine Größe von Bruchteilen eines  $\mu$  bis zu wenigen  $\mu$ . Schon Teilchen von 10—12  $\mu$  sind verhältnismäßig selten, größere Teilchen kommen bei Menschen, die lange Zeit in einer sehr staubreichen Atmosphäre zu leben gezwungen sind, vor (fast bis zur Größe des Durchmessers einer Alveole), solche Befunde sind aber im Hinblick auf die ungeheure Zahl der allerfeinsten Partikel als praktisch belanglose Merkwürdigkeiten anzusehen. Man muß aus solchen Befunden schließen, daß bereits körperliche Elemente von etwa 10  $\mu$  zum größten Teil in den oberen Luftwegen abgefangen werden.

Nun ist allerdings nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß sich Bakterien in Hustentröpfchen hierin anders verhalten als feiner trockener Staub, wir haben aber bisher weder aus Beobachtungen der Praxis noch aus Laboratoriumsversuchen Anhaltspunkte gewinnen können, die eine Stütze für eine solche Annahme abgeben könnten. Vielmehr muß vorläufig daran festgehalten werden, daß für die Respirabilität von Tröpfchen im wesentlichen die gleichen Gesetze gelten, wie für trockenen Staub. Für diese Auffassung sprechen nun vor allem auch die Beobachtungen über Inhalation der feinsten Tröpfchen künstlicher Sprayapparate. Für die feinsten Tröpfchen eines Buchner- oder Tancré-Sprays ist der Beweis, daß sie mit der Atmung in die tierischen Lungen eindringen, durch zahlreiche Experimente erbracht worden, ich nenne nur die Versuche von Buchner und Enderlen, Hildebrandt, Wyssokowitsch, Nenninger, Paul, Hartl und Herrmann, M. Wolff und B. Heymann (3) und meine eigenen Experimente mit Keschischian und Nowoselsky. Die Versuche haben aber weiter das wichtige Ergebnis gehabt, daß auch von den allerfeinsten Tröpfchen von wenigen  $\mu$  Durchmesser durchaus entsprechend dem feinsten Staub ein recht großer Teil von den oberen Luftwegen abgefangen wird. Der mit kleinsten Tröpfchen in die Lunge gelangende Anteil von Bakterien wird von Buchner und Enderlen auf 1%, von Paul auf 4% geschätzt, Hartl und Herrmann bezeichnen ihn als auffallend gering. Reichenbach und Findel schätzen diesen Anteil auf Grund theoretischer Berechnungen auf 32,5%. Nach meinen Versuchen mit Keschischian fanden sich nach Einatmung einer versprayten dichten Heubacillensporenaufschwemmung 7—30% der Sporen in den Lungen der Meerschweinchen, durchschnittlich 21,5%.

Wenn sich die Filtrationswirkung der oberen Atemwege bereits gegenüber den allerfeinsten keimhaltigen Tröpfchen schon in so markanter Weise geltend macht, wieviel mehr muß sie Tröpfchen gegenüber leisten, die wie die natürlichen Hustentröpfchen erheblich größer sind als die Tröpfchen künstlicher Sprayapparate!

Wir sehen, gewichtige Argumente sprechen gegen die Invasionsfähigkeit der Hustentröpfchen in die Lungen, eine klare Entscheidung geben sie aber nicht. Um so größeren Wert hätten Beobachtungen aus der Praxis oder aus dem Laboratorium, welche die Invasionsfähigkeit der Hustentröpfchen in die tierischen und menschlichen Lungen einwandfrei dartun würden. Nun muß leider auf Beobachtungen aus der Praxis so gut

wie ganz verzichtet werden, weil bei ihnen in der Regel andere Übertragungsmöglichkeiten nicht sicher ausgeschlossen werden können, andererseits auch vielfach unmöglich ist, im einzelnen Fall zu entscheiden, ob die Tröpfcheninfektion von den Schleimhäuten des Kopfes oder von den Lungen ihren Ausgang genommen hat. Anders liegen die Dinge für den Tierversuch. Hier sind wir in der Lage, andere Übertragungsmöglichkeiten als die durch Tröpfchen mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen und durch Töten der Tiere unmittelbar nach der Tröpfcheneinatmung das Vorhandensein bzw. Fehlen infektiöser Tröpfchen in den Lungen kulturell oder durch Verimpfung auf gesunde Tiere nachzuweisen. Leider läßt uns der Tierversuch für viele menschliche Infektionskrankheiten im Stich, weil die betreffenden Erreger für unsere Versuchstiere nicht pathogen sind und oft noch durch die tierischen Abwehrkräfte eine starke Schädigung erleiden.

Es existieren nun Tierversuche, welche man lange Zeit als Beweis für die Fähigkeit der Hustentröpfchen, in die Lungen einzudringen, angesehen hat, nämlich die schon erwähnten Versuche von B. Heymann (1), Möller, Chaussé (3 u. 6), Hippke u. a., Meerschweinchen durch Anhusten seitens tröpfchenverstreuer Phthisiker zu infizieren. Ich muß auf diese wichtigen Experimente, welche in einem Teil der Fälle eine primäre Lungeninfektion der Tiere ergeben haben, im Abschnitt „Tuberkulose“ noch näher eingehen, hier will ich nur bemerken, daß die positiven Ergebnisse dieser Versuche größtenteils eine andere Deutung zulassen. Da nämlich beim Anhusten der Meerschweinchen stets bacillenhaltige Tröpfchen auf das Fell der Tiere verstreut werden, hier trocknen und zu Staubinfektionen der Lungen Veranlassung geben können, ist das positive Ergebnis eines Anhusterversuchs nur dann im Sinne der Tröpfcheninfektion der Lunge zu verwerten, wenn unmittelbar nach dem Anhusten das Fell der Tiere in gründlicher Weise (Sublimatdesinfektion) von den anhaftenden Tuberkelbacillen befreit worden ist. Dies ist augenscheinlich nur in einigen Experimenten von B. Heymann geschehen. Alle übrigen Forscher erwähnen nicht einmal die Fehlerquelle. Hierdurch wird die Deutung der Versuchsergebnisse erheblich erschwert.

Es besteht nun ohne Zweifel die Möglichkeit, daß durch den Inspirationsstrom, dessen Stärke von Nenninger für gewisse Stellen des Atmungsrohres (vordere und hintere Nasenöffnung, Stimmritze) auf 7—8 m pro Sekunde geschätzt wird, ein Abreißen infektiöser Partikelchen von der Nasenhöhle, dem Nasenrachenraum und der Luftröhre stattfindet, und daß diese Partikelchen dann bis in die tiefen Lungenabschnitte hinein aspiriert werden. Für eine solche Möglichkeit sprechen scheinbar die Tierversuche von Nenninger, Paul, Ficker (3), Beitzke (1), Uffenheimer und Selter. Ob eine derartige Aspiration für gesunde Menschen praktisch öfter in Betracht kommt, ist aber sehr zweifelhaft, und zwar aus folgenden Gründen:

Zunächst ist, wie erwähnt, Vorbedingung für eine solche Tröpfchenaspiration neben der Stärke des Luftstromes eine Anhäufung von Flüssigkeit auf den Schleimhäuten des Respirationstractus, wie sie bei katarrhalischen Prozessen der Schleimhaut vorhanden ist. Von Schleimhäuten normaler Feuchtigkeit findet eine Ablösung von Tröpfchen auch durch starke Luftströme in der Regel nicht statt. Eine Tröpfchenbildung des Sekretes der Nasenhöhle wird wegen der zähen Beschaffenheit dieses Sekretes unter gewöhnlichen Verhältnissen

kaum zustande kommen, leichter könnte dies noch im Nasenrachenraum geschehen, wenn wie beim Schreien sehr heftige Inspirationen stattfinden. Damit durch Aspiration feinsten Tröpfchen in die tieferen Luftwege eine Infektion der Lungen erfolgen kann, müssen ferner — und dies ist ein sehr wichtiger Punkt — die feinsten Tröpfchen von wenigen  $\mu$  Durchmesser auch pathogene Keime aus den oberen Atemwegen mit sich in die Lunge führen. Eine solche Voraussetzung ist aber nur bei sehr reichlichem Gehalt der in Tröpfchen zerlegten Flüssigkeit an Mikroorganismen gegeben (vgl. S. 249). In den zitierten Tierversuchen von Nenninger u. a. wurden ungeheure Keimmengen, z. T. Reinkulturen von *Prodigiosus*-bacillen, den Tieren ins Maul geschmiert, daneben wurden schaumbildende Flüssigkeiten in größerer Menge verwandt, vielfach auch durch Verschluss der Nasenöffnungen der Tiere künstlich forcierte Inspirationen herbeigeführt. Alles das sind aber so enorme Übertreibungen der natürlichen Bedingungen, wie auch Cornet mit Recht hervorhebt, daß man aus diesen Versuchen auf die natürlichen Verhältnisse bei der Infektion gesunder Tiere und Menschen nur mit größter Vorsicht Schlüsse ziehen darf.

Schwer vereinbar mit der Annahme, daß z. B. vom Nasenrachenraum aus leicht eine Aspiration keimhaltiger Tröpfchen in die Lungen hinein stattfindet, sind endlich die Ergebnisse zahlreicher Tierversuche. Ich will hier nur die Versuche, Tiere mit Tuberkulose zu infizieren, anführen, weil sie mir ganz besonders beweisend zu sein scheinen. Man hat Meerschweinchen, Kaninchen, Schafen, Ziegen, Schweinen, Rindern und Affen, im besonderen auch jungen Tieren (englische Tuberkulosekommission) Tuberkelbacillen per os, zum Teil auch nasal und conjunctival verabfolgt (Literatur siehe B. Lange: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103). Trotzdem man dabei oft recht roh vorging (Schlundsondenfütterung) und den Tieren sehr große Bacillenmengen (viele Millionen) verabfolgte, hat man so zahlreiche negative Resultate gehabt, daß bis vor kurzem die Auffassung herrschte, es sei eine erfolgreiche Infektion auf diesen Wegen mit mittleren und kleineren Bacillenmengen überhaupt nicht möglich. Dort wo die Infektion gelang, war meist die Eingangspforte (Lymphknoten des Nasenrachenraums und Darmkanals) so stark erkrankt, daß für etwa in den Lungen gefundene Krankheitsherde mit Recht ein hämatogener Ursprung angenommen werden konnte. Ich selbst hatte in Kontaktinfektionsversuchen an Meerschweinchen mit abgestuften Bacillenmengen bei 135 von 170 Tieren ein negatives Resultat, ferner auch bei 18 mit sehr großer Dosis von der Mundhöhle, der Nasenhöhle und den Bindehäuten aus infizierten Kaninchen in 100% der Fälle. Mindestens bei diesen 135 Meerschweinchen und 18 Kaninchen, also bei der bei weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle konnte eine Aspiration von Bacillen in Tröpfchen mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden, auch bei den infizierten Tieren ergaben sich fast nie Befunde, die man auf eine solche Aspiration hätte zurückführen müssen. Wir wissen, daß beim Meerschweinchen und Kaninchen, aber auch bei größeren Versuchstieren, z. B. Schafen, die Infektion von den Lungen aus bereits mit minimalen Bacillenmengen gelingt, bei kleinen Versuchstieren offenbar mit einem Bacillus und ferner, daß Tuberkelbacillen im tierischen Körper lange Zeit ihre Virulenz und Lebensfähigkeit bewahren können. Eine erfolgreiche Aspiration bacillenhaltiger Tröpfchen in die Lungen gelegentlich der zitierten Versuche hätte also den Forschern schwerlich entgehen können.

Alle Erfahrungen zusammengenommen bieten keine Anhaltspunkte dafür, daß bei gesunden Tieren vom Nasenrachenraum aus öfter pathogene Mikroorganismen in die Lungen aspiriert werden. Wir dürfen wohl ein gleiches für den Menschen annehmen. Mir sind jedenfalls keine Beobachtungen bekannt, welche für den Menschen ein häufiges Vorkommen solcher Aspiration unter normalen Bedingungen wahrscheinlich machen.

Etwas ausführlicher muß noch auf die Beziehungen zwischen Menge und Art der infizierenden Keime einerseits und den Tröpfchen andererseits eingegangen werden.



Daß Mund- und Hustentröpfchen nur dann zur Infektion führen können, wenn sie lebende und virulente Erreger enthalten, ist selbstverständlich. Für die Infektionsgefahr ist die Größe der pathogenen Mikroorganismen insofern wesentlich, als die besonders gefährlichen, weil schwebefähigen kleinsten Tröpfchen sich um so leichter mit Bakterien beladen werden, je kleiner diese sind. Das spezifische Gewicht der einzelnen Bakterienarten dürfte für die Fallgeschwindigkeit der Tröpfchen kaum Bedeutung haben, da die Unterschiede im spezifischen Gewicht der einzelnen Arten doch viel zu geringe sind. Sehr wichtig ist aber die Anzahl der in dem versprayten Medium befindlichen Erreger, weil hierdurch die Verteilung der Keime auf die verschiedenen Tröpfchengrößen bedingt wird. Wenn wir mit einem Sprayapparat, der Tröpfchen verschiedener Größe liefert, eine keimhaltige Flüssigkeit versprayen und die Tröpfchen auf Objektträger auffangen und mikroskopieren, so finden wir erst bei einem relativ sehr hohen Gehalt der Flüssigkeit an Keimen eine beträchtliche Zahl auch kleinster Tröpfchen bakterienhaltig, bei geringem Keimgehalt der Aufschwemmung verteilen sich die Keime fast ausschließlich auf die größeren Tröpfchen. Wir sehen ferner, daß regelmäßig die größeren Tröpfchen mehr Keime enthalten als die kleineren.

Dementsprechend sind in Sprayversuchen mit dem Buchner- oder Tancreé-spray konzentrierte Aufschwemmungen von Keimen viel flugfähiger als weniger dichte, ferner muß bei Infektionsversuchen mit Erregern, die in kleinster Menge zwar von den Lungen aus, aber nicht von den oberen Luftwegen aus infizieren, der Infektionserfolg mit abnehmender Menge der Keime immer unregelmäßiger werden, bis eine Grenze erreicht ist, wo jede Infektion ausbleibt, weil nun auf die kleinsten respirablen Tröpfchen keine Bakterien mehr entfallen. Im Sprayversuch mit Tuberkelbacillen liegt bei Benutzung eines Inhalationsturmes der Reichenbachschen Konstruktion diese Grenze der Wirksamkeit nach unseren Erfahrungen etwa bei einer Aufschwemmung, die  $1/1000$ — $1/10000$  mg, also etwa einhunderttausend bis zehntausend Tuberkelbacillen pro Kubikzentimeter enthält.

v. Angerer hat einmal unter der Annahme, daß bei einem Versprayen jeweils 1000 Tröpfchen von  $1 \mu$ ,  $5 \mu$ ,  $10 \mu$  und  $50 \mu$  Radius geliefert werden, folgende Werte für die Abhängigkeit der Fallgeschwindigkeit bacillenhaltiger Tröpfchen und der Keimdichte der Suspension berechnet.

Tabelle 1.

Von je 1000 Tröpfchen sind bacillenhaltig:

Radius in $\mu$	Fallgeschwindigkeit (cm/sec)	Bei der Keimdichte pro 1 cm		
		$10^7$	$10^8$	$10^9$
1	0,01	0	0	4
5	0,3	5	50	500
10	1,2	40	400	alle
50	31,0	alle	alle	alle

Die Tabelle zeigt recht anschaulich, daß bei einer Keimdichte von  $10^7$  der Transport der Keime im wesentlichen erst durch Tröpfchen von der Größe

= 50  $\mu$  und aufwärts stattfindet, dagegen bei 10<sup>8</sup> schon von einer Tröpfchengröße von 10  $\mu$  an, bei 10<sup>9</sup> schon zwischen 1 und 5 (vgl. auch Olsen und Strauß).

Aus dem Gesagten ist ersichtlich, daß die gefährlichsten, weil am leichtesten respirablen, kleinsten Tröpfchen nur bei sehr reichlichem Vorkommen von pathogenen Mikroorganismen in dem in Tröpfchen zerlegten Sekret einen oder mehrere Erreger enthalten; ist der Gehalt an Erregern z. B. im Lungenauswurf gering, so sind die kleinsten Tröpfchen in der Regel frei von Infektionserregern und daher praktisch zu vernachlässigen.

Betrachten wir nunmehr die Gesamtheit der auf dem Gebiet vorliegenden allgemeinen Erfahrungen in ihrer Bedeutung für die verschiedenen Infektionskrankheiten, so sind folgende Faktoren als wesentlich für die Tröpfcheninfektion in der Praxis hervorzuheben.

Für die verschiedensten mit vermehrter Sekretion verbundenen infektiösen Erkrankungen der Schleimhäute des Mundes und des Respirationstractus ist eine Verstreuerung infektiöser Tröpfchen beim Sprechen, Niesen und Husten anzunehmen. Die von solchen Tröpfchen ausgehende Ansteckungsgefahr wird um so größer sein, je stärker der Expirationsstrom, je reichlicher und dünnflüssiger das Sekret und je größer die in ihm enthaltene Menge pathogener Mikroorganismen ist.

Unter natürlichen Bedingungen besteht eine Ansteckungsgefahr aber nur dann, wenn ein gesunder Mensch in den Tröpfchenstreuungskegel eines Kranken hineingerät. Dabei werden die Tröpfchen teils auf die Gesichtshaut, die Augenbindehäute, die Lippen gelangen und unter Umständen von hier aus infizieren. Wichtiger aber ist, daß sie bei dieser Gelegenheit vom Gesunden eingeatmet werden können. Zwar ist nun die Einatmung von Tröpfchen, wie auch Strauß neuerdings mit Recht hervorhebt, an ein Zusammenreffen verschiedener Voraussetzungen geknüpft. Das Anhusten muß aus nächster Nähe geschehen, ferner direkt ins Gesicht des Gesunden, der Gesunde muß während dieser kurzen Zeitspanne inspirieren. Trotzdem kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß dort, wo ein inniger dauernder Verkehr gesunder Menschen mit Kranken stattfindet, andererseits beim Husten, Sprechen usw. seitens des Kranken Vorsichtsmaßnahmen nicht beachtet werden, die Voraussetzungen für eine Einatmung infektiöser Tröpfchen häufig gegeben sind. Kinder werden z. B. auf diesem Wege leicht Krankheitserreger aufeinander übertragen können, aber auch das enge Zusammenleben von Mutter und Kind, die Pflege Schwerkranker durch Pflegepersonal schafft reichlich Gelegenheit zu Ansteckungen durch Tröpfcheneinatmung. Die Frage, ob die infektiösen Tröpfchen mit der Einatmung auf direktem Wege in die Lungen einzudringen vermögen, wie dies Flügge angenommen hat, ist bis heute noch nicht befriedigend geklärt. Daß das Gros der Tröpfchen dies vermag, ist nach allen bisher vorliegenden Erfahrungen so gut wie ausgeschlossen. Aber auch für die kleinsten bisher beobachteten Tröpfchen von etwa 20  $\mu$  sind die Aussichten, in die Lungen eingeatmet zu werden, augenscheinlich nur gering. So wenig dieser Sachverhalt für Infektionen von Bedeutung ist, die bereits von den Schleimhäuten der oberen Luftwege aus leicht zustande kommen, um so erheblicher wird er für diejenigen Krankheiten ins Gewicht fallen, deren Erreger erfahrungsgemäß von den Lungen aus sehr leicht, von den Schleimhäuten des Nasenrachenraumes und der Nasenhöhle nur unter sehr beschränkten Bedingungen Ansteckungen verursachen.

## 2. Die allgemeinen Bedingungen der Staubinfektion.

Damit pathogene Keime, die in Sekreten und Exkreten Kranker in die Außenwelt gelangen, als Staub in die Luft übergehen können, bedarf es, wie u. a. Neißer (2) hervorgehoben hat, einer Reihe von Voraussetzungen. Es muß zunächst ein Antrocknen großer und kleiner Mengen infektiöser Flüssigkeit (Auswurf, Stuhl, Eiter usw.) an irgendwelchen Körpern stattfinden. Das Material muß durch Verwitterung und unter Einwirkung mechanischer Momente, wie Zerreiben, Klopfen, Bürsten in Staubform verwandelt werden, dieser Staub muß ferner durch Erschütterungen in die Luft aufgewirbelt werden, und endlich muß der aufgewirbelte Staub durch Luftbewegung an die zur Infektion geeignete Stelle des menschlichen Körpers gelangen.

Was das Trocknen des infektiösen Materials auf einer Unterlage betrifft, so war Flügge der Ansicht, daß dies unter natürlichen Bedingungen im allgemeinen nur langsam und unvollkommen vor sich gehe und daß es deshalb nur verhältnismäßig schwer zur Staubbildung komme. Für größere Mengen flüssiger Ausscheidungen, z. B. für größere Auswurfmengen, die auf den Fußboden oder in Taschentücher entleert werden, mag dies wohl bis zu einem gewissen Grade zutreffen. Nun gelangen aber infektiöse Ausscheidungen des Kranken unter natürlichen Verhältnissen vielfach in sehr feiner Verteilung auf die verschiedenen Gegenstände, und solche kleinsten Reste von Auswurf, Stuhl und Eiter trocknen erfahrungsgemäß auf einer trocknen Unterlage rasch und vollkommen an. Ja, sie werden bisweilen auf Kleidung, Bettwäsche usw. in so minimaler Menge verbreitet, daß die Verunreinigung der infizierten Objekte kaum als solche erkannt wird. B. Heymann (4) konnte experimentell nachweisen, daß auf Kleidungsstoffe gespritzte keimhaltige Flüssigkeit nach dem Trocknen sehr leicht in Staubform übergeht. Hiermit übereinstimmend haben unsere eigenen experimentellen Untersuchungen betr. die Staubentstehung von getrocknetem Auswurf<sup>1</sup> ergeben, daß kaum sichtbare kleine Auswurfmengen außerordentlich rasch auf Kleidung und Wäschestücken trocknen und unter geeigneten Bedingungen, z. B. Schütteln der Tücher, schon Sekunden nach der Beschmutzung der Objekte in Staubform in die Luft übergehen können (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106 u. 108). Auch das Tragen eines mit minimalen Auswurfresten beschmutzten Taschentuches in der Tasche schafft nicht ohne weiteres Bedingungen, die eine Verstäubung verhindern. Es ist offenbar gar nicht erforderlich, daß das Tuch gleichmäßig trocken ist, vielmehr genügt augenscheinlich das Trocknen von Auswurfresten an kleinen Stellen, um ein Absprengen von Keimen beim Schütteln des Tuches zu ermöglichen (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 108, S. 77).

Allerdings wird beim Antrocknen infektiösen Sputums sicher ein verschiedener Grad der Trockenheit auch in den augenscheinlich getrockneten Teilen erreicht. Wir wissen aus den Tuberkuloseexperimenten von Sticher und Beninde, wie erheblich dieser Trockenheitsgrad für die Staubentwicklung, im besonderen für die Entstehung feinsten flugfähigen Staubes von Bedeutung ist. Die Autoren erreichten bei grober Beschmutzung ihrer Versuchsobjekte

<sup>1</sup> Unsere Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf menschliches Sputum. Es spricht wohl nichts dagegen, daß sich andere in bezug auf die Staubinfektion weniger wichtige Ausscheidungen des Kranken ähnlich verhalten.

erst dann derartigen feinsten Staub, wenn die Trocknung der Objekte im Exsiccator vorgenommen worden war. Diese Erfahrungen stehen durchaus im Einklang mit den Beobachtungen von Orsi u. a. über die Flugfähigkeit verschiedener organischer und anorganischer Staubarten. Orsi fand den Feuchtigkeitsgehalt des Staubes für die Flugfähigkeit desselben von wesentlichem Einfluß. Es ist ja einleuchtend, daß, je feuchter der Staub ist, um so leichter kleinste Elemente des Staubes aneinander haften werden und hierdurch an Schwebefähigkeit einbüßen. Auch gewisse Unregelmäßigkeiten unserer eigenen Versuchsergebnisse müssen im wesentlichen auf einen ungleichen Grad der Trockenheit der infizierten Objekte zurückgeführt werden. Überhaupt lassen sich ja, wenn man sich im Experiment den natürlichen Verhältnissen möglichst nähert, eine Reihe von Faktoren, wie die Verteilung des infektiösen Materials auf die Objekte, der Feuchtigkeitsgehalt der Objekte, die Luftbewegung im Versuchsraum nur schwer gleichmäßig gestalten. Diese Faktoren beeinflussen wohl die Menge des jeweils produzierten Staubes; es ist aber sehr beachtenswert, daß selbst bei hoher Luftfeuchtigkeit, z. B. beim Ausstäuben der Objekte in Kellerräumen die Staubentwicklung von infizierten Tüchern usw. in der Regel noch eine beträchtliche ist.

Je feiner in unseren Versuchen die Verteilung des Auswurfs war, um so schneller und vollkommener erfolgte das Trocknen, und um so reichlicher war im Verhältnis die Staubentwicklung. Neben feinsten Resten von Auswurf usw. müssen deshalb auch die an Kleidern, Wäschestücken usw. antrocknenden Hustentröpfchen als eine wichtige Quelle der Staubinfektion angesehen werden. Ferner noch aus folgenden Gründen: Die Verunreinigung der nächsten Umgebung des Kranken durch Tröpfchen ist, wie wir wissen, oft eine erhebliche. Bei dem schnellen Trocknen und dem sofortigen Übergehen des Materials in feinsten Staub werden ferner, wie wir später sehen werden, sogar Erreger, die gegen Austrocknung nur wenig widerstandsfähig sind, in Staubform verbreitet werden können. Endlich besteht dieser Staub im Gegensatz zu den frischen Hustentröpfchen größtenteils aus schwebefähigem Material. Mit Flügge hat man vielfach dieser Art der Ansteckung keine Bedeutung beigelegt, weil man glaubte, die auf die verschiedenen Gegenstände niederfallenden Hustentröpfchen hafteten so fest auf der Unterlage, daß sie sich nur sehr schwer in Staubform ablösen könnten. Dies trifft aber nach meinen experimentellen Erfahrungen nur für den Fall zu, daß Tröpfchen auf glatte und staubfreie Flächen, z. B. auf Glas, den unbedeckten staubfreien Fußboden niederfallen, dagegen nicht für die große Masse von Tröpfchen, die von Kranken auf Kleider, Taschentücher, Bettzeug usw. verbreitet werden. Hierbei sind, wie erwähnt, grundsätzlich andere Bedingungen für die Ablösung von Keimen gegeben.

Wenn wir zur Staubaufwirbelung von infizierten Versuchsobjekten sehr kräftige mechanische Einwirkungen gebraucht haben, wie Schütteln, Klopfen und Bürsten der infizierten Stoffe, so mag dies auf den ersten Blick als starke Übertreibung der natürlichen Bedingungen erscheinen. Nun kommen aber derartige Einwirkungen in bewohnten Räumen ziemlich häufig vor. Es sei nur hingewiesen auf das trockene Fegen des Fußbodens, das Abbürsten des Teppichs, der Kleider, des Schuhwerks, auf das Bettenmachen, das Laufen und Herumrutschen von Kindern auf dem Fußboden, auf das Hantieren mit Stoffballen in Schneiderwerkstätten und mit Akten in den Bureaus. Solche

Manipulationen sind ohne Staubaufwirbelung gar nicht denkbar. Aber es bedarf gar nicht einmal derartiger grober Einwirkungen zur Entstehung keimhaltigen Staubes von infizierten Objekten aus, vielmehr genügen offenbar schon die Reibungen der Kleiderflächen aneinander beim Gehen, um von der Kleidung Keime zur Ablösung zu bringen. Es geht dies aus einigen von uns angestellten Versuchen hervor, über die kurz berichtet werden soll<sup>1</sup>.

Der Experimentator wischte sich mit dem Taschentuch Spuren prodigiosusbacillenhaltigen frischen Sputums (1 Öse Kultur pro 1 ccm Sputum) an Rockspiegel und Tascheneingänge seines Anzuges und ging dann in seinem Arbeitszimmer der gewohnten Beschäftigung nach. Er ging dabei mehrmals im Zimmer hin und her und nahm einige Male Schlüssel oder Taschentuch aus der Tasche. Während dieser Zeit waren mehrere Agarplatten teils auf dem Fußboden, teils in verschiedener Höhe im Zimmer exponiert. Rockspiegel und Tascheneingänge wurden deswegen infiziert, weil bekanntlich diese Stellen von Menschen, die viel Husten und Auswurf haben, am häufigsten mit kleinen Sputummengen verunreinigt werden. Die im Experiment durchgeführte Beschmutzung der Kleidung war so gering, daß sie nicht einmal für den Experimentator, geschweige denn für andere Personen als solche zu erkennen war. Diese Versuche ergaben, in guter Übereinstimmung mit früheren ähnlichen Experimenten von B. Heymann, daß bereits unter den beschriebenen Bedingungen von der infizierten Kleidung bacillenhaltiger Staub in die Luft übergeht. Seine Gesamtmenge war allerdings verhältnismäßig gering, wenn man die großen, zur Infektion benutzten Keimmengen berücksichtigt. Es fanden sich auf den aufgestellten Platten, und zwar auch auf denen, die sich auf einem über 2 m hohen Schrank befanden, durchschnittlich fünf Prodigiosuskolonien pro Platte.

Die Luftbewegung allein ist nur in sehr unvollkommenem Grade imstande, eine Ablösung von Keimen herbeizuführen. Stern und Flügge (2) konnten feststellen, daß von infektiösem Material, das auf dem Boden oder auf Stoffproben angetrocknet war, auch Luftströme von 5 m pro Sekunde und darüber eine Keimablösung nicht bewirken, nur wenn es sich um feinsten auf einer festen Unterlage ausgebreiteten Staub handelt, wurden infektiöse Staubteilchen durch Luftgeschwindigkeiten von 1—2,5 m pro Sekunde von der Unterlage losgerissen. Im Innern geschlossener Räume kommen solche Stromstärken, die ein Losreißen von Keimen bewirken können, wie Flügge mit Recht betont, fast nie zur Aktion. Ist aber erst einmal durch mechanische Einwirkungen eine Staubeentwicklung zustande gekommen, dann vermögen auch die in geschlossenen Räumen häufig anzutreffenden Luftbewegungen infektiöse Staubteile fortzuführen, ja diese auch nach ihrem Niederfallen auf irgendwelche Gegenstände oder den Fußboden stets von neuem aufzuwirbeln. Daß schwebefähiger durch allergeringste Luftströme transportierter Staub weit verbreitet ist, und daß dieser Staub vielfach Mikroorganismen enthält, lehrt die alltägliche Erfahrung. Selbst im Innern geschlossener Schränke und Behälter und an den verstecktesten Orten sammelt sich allmählich feinsten Staub an, der nur durch minimale Strömungen dorthin gelangt sein kann. Untersucht man diesen Staub bakteriologisch, so findet man ihn stets reich an Schimmelpilzen und Bakterien. Flügge hat nun auch den experimentellen Nachweis erbracht, daß die Verbreitung von Staubkeimen in der Tat eine schier unbegrenzte ist. Seine Versuche mit Staub, der mit *Bacillus prodigiosus* imprägniert war, und der mittels Verstäubers in geschlossenen Räumen zur Verbreitung gelangte, beweisen, daß stets ein Bruchteil des Staubes aus so feinem Material besteht, daß dieses durch Luftbewegungen von weniger als 1 mm pro Sekunde

<sup>1</sup> Lange, B. und Jochimsen.

Geschwindigkeit weit fortbewegt werden kann und in ruhender Zimmerluft länger als 4 Stunden sich schwebend erhält. Für unser Gefühl wahrnehmbare Luftströmungen betragen etwa das tausendfache der minimalen Luftbewegung, welche zum Transport feiner Stäubchen noch geeignet ist.

Erst nach etwa 7—8 Stunden sind bei ruhender Luft sämtliche Keime zu Boden gefallen. Daher ist die Luft eines geschlossenen Wohnraumes oder Laboratoriums, wenn die Räume seit längerer Zeit nicht betreten wurden, nahezu keimfrei. Der Einfluß der Ventilation auf die Reinigung der Luft von Keimen ist nach den sorgfältigen Untersuchungen von Stern nur gering.

Nun sollen nach Flügge (4 u. 5) die pathogenen Keime, die mit Staub in die Luft übergehen, aber nur zum kleinsten Teil unter dem schwebefähigen Staub zu suchen sein, der größte Teil soll sich unter dem grob sichtbaren Staub befinden. Daher ist nach Flügge eine beachtenswerte Infektionsgefahr erst gegeben, wenn im geschlossenen Raum sich grob sichtbarer Staub bis zur Kopfhöhe erhebt. Diese Auffassung geht im wesentlichen zurück auf die Annahme, die hauptsächlich Verbreitung von Keimen in trockenem Staub, welche im Auswurf, den Dejekten usw. auf feinen Sand, Lehm oder auf poröse leicht fasernde Kleidungsstoffe gelangt sind, geschehe nicht sowohl infolge einer Ablösung der Bakterien, sondern dadurch, daß Teile des Substrats selbst in die Luft übergehen. Dabei sollen die bei weitem größten Mengen der in die Luft gehenden Keime an mineralischen Staubpartikeln sowie an den gröberen und feineren Fasern der Kleider- und Möbelstoffe haften. Die Fixierung der Bakterien an die leblosen Staubteilchen wird nach Flügge erreicht vermöge der „zu einer Kruste eintrocknenden schleim- oder eiweißartigen Stoffe ihrer Hüll- und Intercellularsubstanz“. Wie Flügge waren übrigens auch Robert Koch (2) und Pfeiffer (2) der Ansicht, daß die in der Luft schwebenden Mikroorganismen meist nicht isolierte Individuen repräsentieren, sondern daß zahlreiche in der Regel derselben Art zugehörige Individuen zu Verbänden und Gruppen vereinigt sind oder an gröberen Partikelchen und sichtbaren Stäubchen haften. Die Ansicht der genannten Autoren von der Fixierung der Bakterien an leblosen Staubteilchen geht im wesentlichen auf die experimentellen Erfahrungen von Hesse zurück.

Hesses Methode der Luftuntersuchung bestand in der Durchleitung der Luft durch lange Glasröhren, deren Wandung mit erstarrter Nährgelatine ausgekleidet war. Er fand nun am weitesten von der Eingangsöffnung der Glasröhre entfernt, fast nur Pilzkolonien, die Bakterien hatten sich etwas früher abgesetzt, und ferner sämtliche Kolonien ausschließlich auf der unteren Hälfte der Röhre, als Beweis dafür, daß sich auch sämtliche Keime, aus denen sie hervorgegangen, lediglich auf der unteren Hälfte der Gelatine abgesetzt hatten. Aus diesen Beobachtungen schloß Hesse, daß die Bakterien nicht als einzelne Individuen isoliert in der Luft enthalten sind, sondern als Häufchen von Individuen oder an Trägern haftend, derart, daß sie etwas schwerer sind als Pilzsporen.

Das Hessesche Verfahren der Luftkeimbestimmung kann heute nicht mehr als sehr genau angesehen werden. Abgesehen von der Verwendung der Gelatine, welche den Nachweis nur bestimmter auf Gelatine züchtbarer Keimarten gestattet, gibt auch sonst die Versuchsanordnung keineswegs Gewähr dafür, daß alle Luftkeime abgefangen werden. Wahrscheinlich entgehen gerade die leichtesten Stäubchen und viele isoliert fliegende Keime dem Nachweis. Wir werden daher der Schlußfolgerung, die Hesse aus seinen Versuchen gezogen hat, nicht ohne weiteres beipflichten können.

Um die in der Praxis gegebene Infektionsgefahr richtig abschätzen zu können, kommt nun alles darauf an, darüber Klarheit zu gewinnen, ob entsprechend der herrschenden Anschauung der Anteil feinsten schwebefähigen infektiösen Materials in einem Staubgemenge unter den wechselnden Bedingungen der Praxis relativ sehr gering ist, eine Ansteckungsgefahr im wesentlichen also nur dort besteht, wo es zur Aufwirbelung grob sichtbaren Staubes bis zur Kopfhöhe kommt, oder ob dieses feinste infektiöse Material unter gewissen Bedingungen doch in beträchtlicher Menge in die Luft überzugehen vermag.

Die Versuche von Stern, der groben und feineren Staub mit einer Reinkultur des *B. megatherium* imprägnierte, den Staub dann trocknen ließ und ihn hiernach im geschlossenen Raum zur Verstäubung brachte, zeigen, daß bei Verwendung groben Staubes sich der größte Teil des infizierten Materials innerhalb der ersten 20—30 Minuten zu Boden senkt, daß dagegen die charakteristischen Bakterien in ausgesucht feinem Staub noch zu 25% nach einer halben Stunde in der Luft schweben. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte Flügge in seinen Versuchen über die Verteilung eines künstlich infizierten Wohnungsstaubes im geschlossenen Raum. Da mir die Untersuchungen von Stern und Flügge zur Klärung der wichtigen Frage nach dem Anteil schwebefähigen Materials in einem Staubgemenge nicht auszureichen schienen, habe ich z. T. gemeinsam mit E. Jochimsen weitere derartige Versuche angestellt. Wir haben uns bemüht, in unseren Versuchen besser die Verhältnisse der Praxis nachzuahmen, selbstverständlich gestatten auch Laboratoriumsexperimente wie die unseren nur gewisse Wahrscheinlichkeitsschlüsse auf die Verhältnisse in der Praxis. Anordnung und Ergebnisse unserer Experimente waren kurz folgende:

Auf ein Taschentuch, Staubtuch, einen wollenen Rock wurde prodigiosusbacillenhaltiges Sputum fein verteilt und die Objekte nach kürzerem oder längerem Trocknen in einem Raum ausgeschüttelt, in dem sich Agarplatten befanden, die zu verschiedenen Zeiten nach der Staubaufwirbelung geöffnet wurden. Fünf Minuten nach dem Abstäuben der Tücher fanden sich durchschnittlich noch 46% des gesamten infektiösen Staubgemenges in der Luft vor, nach 30 Minuten noch 12%. Die Ziffern erscheinen auffallend hoch. Sie lagen für den von einem stark verstaubten wollenen Rock sich ablösenden Staub erheblich niedriger, aber von derartigem Staub schwebten nach 5 Minuten doch immerhin noch 20%, nach 1 Stunde 1—2% in der Luft. Beachtenswert ist, daß der feine, von Taschentüchern sich ablösende Staub für das bloße Auge in der Regel gar nicht sichtbar war. Verhältnismäßig gering ist der Anteil schwebefähigen Materials, wenn Fußbodenstaub zur Aufwirbelung kommt. Wurde Fußbodenstaub auf einem glatten Holzbrett ausgebreitet, mit prodigiosusbacillenhaltigem Sputum in groben Tröpfchen infiziert und nach halbständigem Trocknen in einem geschlossenen Raum mittels Staubtuch vom Holzbrett abgestäubt, so war zwar die absolute Menge des hierbei aufgewirbelten keimhaltigen, grob sichtbaren Staubes wesentlich größer als der z. B. von Taschentüchern zur Ablösung kommende, als schwebefähig erwiesen sich aber nur 14% des gesamten keimhaltigen Staubes, nach 30 Minuten fanden sich nur 1% der Keime in der Luft.

Noch geringer ist die Ausbeute an infektiösem Staub, wenn man einen staubigen Fußboden mit reichlich Sputumtröpfchen (mittels Pipette) infiziert und ihn dann nach 3 Stunden mit dem Besen fegt. Während das Verhältnis des schwebefähigen Staubes zur Gesamtstaubmenge dabei ungefähr den oben angegebenen Werten entsprach, lagen die absoluten Zahlen auffallend niedrig. Zum Beispiel fanden wir in einem Versuch bei Exposition der Platten sofort bis 5 Minuten pro 10 Platten nur 75 Kolonien, auf den nach 5 Minuten geöffneten Platten 6, auf den 30 Minutenplatten nur noch 4. Endlich ist die Ausbeute an Luftkeimen fast = Null, wenn ein nahezu staubfreier Fußboden durch prodigiosusbacillenhaltiges Sputum infiziert wurde. Selbst starke mechanische Erschütterungen vermochten

von einem mit groben Sputumballen verunreinigten Fußboden nur eine sehr geringe Menge von Keimen mit Staub zur Ablösung zu bringen. Offenbar haften Auswurfreste einem unbedeckten Fußboden und anderen glatten Flächen (Wänden, Tischen usw.) so fest an, daß sich von ihnen nur sehr schwierig kleinste Teilchen ablösen und in die Luft übergehen.

Es ergibt sich aus unseren Versuchen also auch, daß zwar bei Aufwirbelung eines grob sichtbaren Staubes die überwiegende Mehrzahl der Mikroorganismen schnell zu Boden fällt, augenscheinlich weil sie vorwiegend an gröberen Staubpartikelchen haftet. Aber nicht einmal für den Fußbodenstaub kann die Berechtigung der Flüggeschen Auffassung ohne weiteres zugegeben werden, daß eine Ansteckungsgefahr im wesentlichen nur dort vorhanden ist, wo grob sichtbarer Staub bis zur Kopfhöhe aufgewirbelt wird. Es scheint mir richtiger zu betonen, daß selbst bei aufgewirbeltem Fußbodenstaub ein recht beträchtlicher Anteil aus schwebefähigem Material besteht, denn das schwebefähige Material ist es im wesentlichen, von dem die Ansteckungsgefahr ausgeht. Jedenfalls müssen wir annehmen, daß auch dann die Luft noch pathogene Keime in gefährlicher Menge enthalten kann, wenn sie sich von dem gröberen Staub schon längst gereinigt hat. Ganz besonders groß ist, wie wir gesehen haben, die Infektionsgefahr, wenn sich Staub von infizierter Kleidung und Wäsche ablöst. Dieser Staub ist zum großen Teil unsichtbar und kann trotzdem reichliche Mengen feinsten schwebefähigen infektiösen Materials enthalten. Die Staubentwicklung von porösen, leicht fasernden Stoffen ist also offenbar für die Praxis wichtiger als eine Staubentwicklung von infiziertem Fußboden<sup>1</sup>.

Wir haben nun vielfach auch den auf den Platten sich absetzenden Staub und die entstehenden Kolonien von *Prodigiosus* mikroskopisch untersucht. Dabei fanden wir, besonders unter dem nach 5 Minuten und länger noch schwebenden Staub eine relativ große Anzahl von Kolonien, die einen Zusammenhang mit kleinsten oder gröberen Staubpartikeln nicht erkennen ließen. Bei Fußbodenstaub betrug der Anteil von Kolonien, die augenscheinlich aus isolierten Bacillen bzw. kleinsten Verbänden von solchen hervorgegangen waren, für die Expositionszeit sofort bis 5 Minuten nur 4%, alle übrigen Kolonien wiesen einen Zusammenhang mit kleineren und größeren Staubteilchen, meist Fäserchen und amorphen mineralischen Staubpartikelchen, in Größe von 20  $\mu$  bis zu mehreren Millimetern auf. Von dem nach 5 Minuten noch schwebenden keimhaltigen Fußbodenstaub bestand schon ein erheblich größerer Anteil aus allerfeinstem Material, also wohl isolierten Bacillen, von dem nach 30 Minuten schwebenden sogar 80%. Für die Taschentuchversuche ergaben sich deutlich höhere Werte. Unter dem innerhalb der ersten 5 Minuten sich absetzenden Staub bestanden durchschnittlich 32% aus reinem Bakterienstaub, für den nach 5 und 30 Minuten noch schwebenden Anteil fanden wir sogar Werte von 82 und 95%.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß sowohl im Staub von Taschentüchern — ähnliche Verhältnisse dürften für andere leinene oder baumwollene, vielleicht auch für Wollstoffe gegeben sein — aber auch im Fußbodenstaub ein recht großer Anteil aus frei für sich schwebenden Bakterien besteht. Unsere Beobachtungen sind also mit der bis vor kurzem herrschenden Auffassung, nach der die Bakterien in der Hauptsache an Staubteilchen haften, nicht in Einklang zu bringen.

Der feinste pathogene Keime führende Staub ist nun deswegen so gefährlich, weil kleinste in der Luft suspendierte Körperchen vom Menschen oft eingeatmet werden und dabei häufig auch in die Lungen eindringen. Hierin liegt die spezifische Gefahr der Staubinfektion, verglichen mit der Tröpfchen- und Kontaktinfektion.

<sup>1</sup> Vgl. die Bemerkungen von Robert Koch in der „Ätiologie der Tuberkulose“ (2), S. 79.



Die Respirabilität leblosen Staubes von verschiedenem Ursprung (Ruß, Kohle, Eisen, Steinstaub) gehört zwar nicht eigentlich zu unserem Thema, trotzdem lassen sich aus einem Studium der Staubinhalation, z. B. in staubentwickelnden Industrien gewisse Anhaltspunkte auch für die Einatmung von in der Luft suspendierten Bakterien gewinnen. Die Ergebnisse solcher teils aus der Praxis, teils aus dem Laboratorium gewonnenen Beobachtungen sollen deshalb hier kurz besprochen werden.

Schon Traube, Zenker, Knauff, v. Ins, Ruppert und Schottelius erbrachten den Beweis für die Ablagerung mit der Luft eingeatmeten Staubes in die menschlichen Lungen. Aber erst Arnold blieb es vorbehalten, durch seine sorgfältigen Forschungen die Frage nach dem Eindringen des Staubes in die Lungen zu einem gewissen Abschluß zu bringen. Noch heute werden die Ergebnisse der Untersuchungen von Arnold im wesentlichen als richtig anerkannt. Arnold stellte an Kaninchen und Hunden Versuche an über Inhalation von Ruß, Ultramarin, Smirgel und Sandsteinstaub; er konnte sämtliche Staubarten in den Lungen seiner Versuchstiere nachweisen. Unmittelbar nach der Inhalation trifft man den Staub sowohl frei in der Trachea, den Bronchien und Alveolen als an epitheloide und Lymphzellen gebunden. Sehr bald erfolgt ein Übertritt des Staubes durch die Wandung der Lungenalveolen, in das die Alveolen umgebende Saftkanalsystem und in die Lymphgefäße. Nach Sistierung der Inhalation vollzieht sich eine Entlastung der Lunge vom Staub, die proportional der Lebensdauer der Versuchstiere fortschreitet und mit einer mehr oder minder vollständigen Befreiung der Lungen abschließt. Die Reinigung der Lungen vom Staub geschieht teilweise dadurch, daß die Staubteilchen frei oder in phagocytierendem Zustande wieder nach außen befördert werden, teilweise durch Entfernung auf dem Lymphwege mit dem Lymphstrom zur Lungenwurzel.

Bekanntlich wurde in neuerer Zeit von den Schülern Calmettes, Vansteenberghe und Grysez die Fähigkeit des Staubes, auf direktem Wege in die Lungen einzudringen, auf Grund eigener Experimente bezweifelt. Die Forscher stellten die Behauptung auf, die Anthrakose der menschlichen Lungen käme durch Aufnahme des Kohlenstaubes in den Darm zustande, vom Darm aus würde die Kohle auf dem Lymph- und Blutwege in die Lungen transportiert, ohne hierbei im Lymphgefäßsystem des Darms Spuren zu hinterlassen. Diese Ansicht ist durch die Untersuchungen von Aschoff, Beitzke (2), Heller und Wolkenstein, Kuß und Lobstein, Frosch, Schultze u. a. endgültig widerlegt worden. Wenn Versuchsfehler (Aspiration bei Schlundsondenfütterung) sicher ausgeschlossen werden, gelingt es selbst mit größten Mengen verfütterten Kohlenstaubes nicht, auf dem Wege über den Darmkanal das typische Bild der Lungenanthrakose zu erzeugen.

Nach allen Erfahrungen bleibt nun der gröbere Staub und auch noch ein großer Teil des feinen Staubes bei der Einatmung in der Nasenhöhle und dem Nasenrachenraum zurück<sup>1</sup>. Über das Verhältnis der in die Lungen eindringenden Staubmenge zur Gesamtmenge des inhalierten Staubes geben uns die Untersuchungen der K. B. Lehmannschen Schule eine ungefähre Vorstellung. Saito fand in den Lungen eines Kaninchens, das stundenlang Bleiweißstaub eingeatmet

<sup>1</sup> Über experimentelle Untersuchungen von Paulsen, Kayser u. a. siehe Cornet: Die Tuberkulose. S. 250ff.

hatte, durch chemische Analyse 12%, bei Hunden sogar  $\frac{1}{3}$  der im ganzen eingeatmeten Staubmenge, Katayama für Katzen, die eine mit Kupferstaub erfüllte Luft atmeten, ebenfalls etwa  $\frac{1}{3}$ ; dabei ist allerdings wiederum  $\frac{1}{3}$  des in den Lungen nachgewiesenen Staubes für Luftröhre und Kehlkopf anzusetzen, so daß nach Abzug dieses Wertes etwa 22% auf die Lungen entfallen. Lehmann, Saito und Gfrörer stellten am Menschen Werte von 35—42,9% für die von den Lungen aufgenommene Menge Bleiweißstaub fest. Die Werte wurden berechnet aus der Differenz der in der Einatemungsluft enthaltenen Bleiweißmenge und der in Mund und Nase nachgewiesenen bzw. mit der Ausatmung ausgeschiedenen Menge. Auch in diesen Zahlen ist die von Kehlkopf und Trachea zurückgehaltene Bleiweißmenge miteinbegriffen.

Über die Größe der in die Lungen inhalierten Staubteilchen liegen eine Reihe interessanter Beobachtungen südafrikanischer Forscher vor. Watkins-Pitchford stellte fest, daß die Mehrzahl der unter dem Mikroskop in polarisiertem Licht aufgefundenen Kieselerdepartikelchen 2—12  $\mu$  groß war. Mc Crae behandelte Lungen von Steinarbeitern mit Salzsäure und Kaliumchlorat, eine Prozedur, die alle organischen Substanzen zerstörte, aber die in der Lunge abgelagerte Kieselerde völlig unverändert ließ. Er fand die große Mehrzahl der Kieselerdeteilchen in der Lunge (etwa 70%) kleiner als 1  $\mu$ , der Rest hatte eine Größe von 1—8,5  $\mu$ . Nur ein verschwindend kleiner Anteil des Staubes hatte einen Durchmesser von 8,5—10,5  $\mu$ . Auch die mikroskopische Beobachtung der Kieselerdeteilchen in situ ergab als maximalen Durchmesser 10 bis 12  $\mu$ . Auch Moir, der die Größe von 120 Partikeln zweier verschiedener silicotischer Lungenstücke mit dem Mikrometer gemessen hat, ist nach Greenburg zu ähnlichen Ergebnissen gelangt: die überwiegende Mehrzahl der Kieselerdeteilchen war  $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$   $\mu$  groß. Drinker fand die Staubpartikelchen in den Phagocyten des menschlichen Sputums bei staubexponierten Menschen hauptsächlich um 1  $\mu$  groß, selten von einem Durchmesser von 4  $\mu$  und noch seltener größere Teilchen.

Ganz ähnlich wie für den Kieselstaub scheinen die Verhältnisse auch für andere Staubarten zu liegen. Von spezifisch leichteren Staubsorten kommen allerdings augenscheinlich auch etwas größere Teile in den Lungen zur Beobachtung. Staubteilchen aber, die einen Durchmesser von über 10  $\mu$  bis zu einem großen Teil des Durchmessers einer Alveole aufweisen (Orth), sind augenscheinlich sehr selten und finden sich nur bei tiefer Mundatmung in sehr staubreicher Luft.

Aus den aufgeführten Untersuchungen über Staubinhalation geht mit Sicherheit hervor, daß die verschiedensten Staubarten vom Menschen leicht eingeatmet werden und dabei zum Teil hauptsächlich in ihren feinsten Bestandteilen auch auf direktem Wege in die Lungen eindringen.

Was nun die pathogenen Bakterien betrifft, so muß ihre sehr geringe Größe und ihr niedriges spezifisches Gewicht sie in bezug auf Respirabilität den feinsten Staubarten als ebenbürtig erscheinen lassen. Mit Recht hat schon Buchner hierauf aufmerksam gemacht. Die früher vielfach vertretene Anschauung von der vollkommenen Filtrationswirkung der Nase und des Nasenrachenraumes eingeatmeten Bakterien gegenüber stützte sich abgesehen von theoretischen Erwägungen hauptsächlich auf die auffallende

Tatsache, daß die tierischen und menschlichen Lungen so häufig frei von Keimen gefunden wurden (vgl. die Untersuchungen von Zahn, Hauser, Weichselbaum, Hildebrandt, Thompson und Hewlett, M. Neißer (1), Fr. Müller, Klipstein, Göbell, Barthel und Boni. Gegen die Deutung dieser Befunde wurde sehr entschieden von Dürck Einspruch erhoben. Dürck kam auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen der gesunden Lungen von 13 Kindern, die sich in allen Fällen als keimhaltig erwiesen, zu dem Schluß: „daß die Lunge nicht jenes keimfreie Organ darstellt, für welches sie gewöhnlich gilt, daß im Gegenteil auf der inneren Lungenoberfläche sich häufig pathogene Keime finden, die offenbar mit dem Luftstrom dorthin gelangen“. W. Müller, der möglichst große Teile tierischer Lungen in flüssige Kultur übertrug, fand bei 17 von 25 Kaninchen in den Lungen Bakterien, Selter beim Meerschweinchen in etwa 50% seiner Fälle (13 von 24), Nenninger stellte in 3 Lungen von Hammeln, 3 Lungen von Schweinen und 1 Kaninchenlunge jedesmal spärliche Keime fest. Auch Jones konnte neuerdings in den Lungen verschiedener Tiere häufig aus dem Futter (Heu und Stroh) stammende Keime nachweisen. In den zitierten positiven Befunden handelt es sich vorwiegend um harmlose Luftkeime, die aber gegen Schädigungen besonders widerstandsfähig sind, nämlich um Heubacillen, Kokken-, Sarzine-, Streptothrix-Arten und Schimmelpilze. Vielleicht würde die Zahl der positiven Resultate noch etwas größer sein, wenn die Autoren teilweise nicht so kleine Lungenstücke verarbeitet hätten, gegen die positiven Befunde lassen sich aber auch vielfach berechtigte Einwände erheben. (Agonale oder postmortale Einwanderung von Keimen in die Lungen, Verunreinigung der Kulturen durch Luftkeime.)

Alles in allem muß das dürftige Gesamtergebnis der oben aufgeführten zahlreichen Versuche befremden. Dieses Ergebnis steht scheinbar in Widerspruch zu vielen Laboratoriumsversuchen, welche ergeben haben, daß Tiere, die gezwungen werden, eine an Keimen reiche Luft zu atmen, stets Keime auch in die Lungen einatmen, unter gewissen Bedingungen noch dazu in erheblicher Menge. Es folgt dies aus 2 Tatsachen: erstens ist es gelungen, mit bestimmten Erregern auf dem Wege der Inhalation Tiere zu infizieren, bei denen eine Infektion der Schleimhäute des Kopfes und des Darmes nicht einmal mit der tausendfach ja millionenfach größeren Infektionsdosis regelmäßig gelingt. Es sei nur erinnert an die Versuche von Buchner, Buchner und Merkel mit Milzbrandsporen an Mäusen, die in jüngster Zeit erst wieder von Uchida voll bestätigt werden konnten, an die Versuche von Reichenbach und Findel mit Tuberkelbacillen an Meerschweinchen, von Alexander mit Tuberkelbacillen an Kaninchen, Weber und Titze an Rindern. Der starke Infektionserfolg in diesen Inhalationsexperimenten gegenüber dem höchst mangelhaften Erfolg der Infektion per os läßt kaum eine andere Deutung zu als die, daß im ersten Fall die Erreger mit einem für die Infektion sehr empfänglichen Organ, nämlich mit den Lungen, in Kontakt getreten sind. Bei der Tuberkulose verrät sich außerdem die direkte aerogene Lungeninfektion nach Einatmung von Tuberkelbacillen noch durch typische tuberkulöse Veränderungen der Lungen und Bronchialdrüsen, Veränderungen, die in dieser Form experimentell bisher auf keinem anderen natürlichen Wege haben erzeugt werden können.

Der Beweis, daß mit der Einatmung Keime in Staubform direkt in die Lungen eindringen, ist aber auch auf anderem Wege erbracht worden. Werden

nämlich Tiere unmittelbar nach der Inhalation keimhaltiger Luft getötet, so lassen sich kulturell oder durch Tierimpfung die Erreger in den untersuchten Lungenteilen leicht nachweisen. Nenninger konnte auf diese Weise bei Kaninchen, die einen *Megatherium*sporen enthaltenden Staub eingeatmet hatten, durch Kultur die charakteristischen Sporen in den Lungen unmittelbar nach der Inhalation wiederfinden. Auch Ballin fand unmittelbar nach der Inhalation die mit Staub inhalierten Sporen von *Aspergillus fumigatus* bei mikroskopischer Untersuchung in den Lungen auf. Buchner wies Milzbranderreger in den Lungen von Mäusen nach, die die Bacillen inhaliert hatten, Calmette Tuberkelbacillen in den Lungen von Meerschweinchen, die bacillenhaltigen Staub eingeatmet hatten. Ich selbst habe mit Nowoselsky auch bei möglichster Anpassung an die natürlichen Verhältnisse (Meerschweinchen atmeten eine Luft ein, die nur einzelne wenige bis etwa 20 Tuberkelbacillen pro Liter enthielt) unmittelbar nach der Inhalation häufig Tuberkelbacillen in den Lungen durch Tierimpfung nachweisen können. Auf die Wiedergabe von Versuchen mit künstlicher feuchter Versprayung von Bakterien, die zu durchaus den gleichen Resultaten geführt haben, kann verzichtet werden, da in der Praxis Verhältnisse, die der Einatmung derartig feiner keimhaltiger Tröpfchen entsprechen, nicht vorkommen.

Den oben erwähnten experimentellen Erfahrungen müssen nun weitere angefügt werden, die uns über das Schicksal der eingeatmeten pathogenen Mikroorganismen Aufschluß geben. Wir werden sehen, daß sich aus diesen Beobachtungen der so häufig erhobene Befund der Sterilität menschlicher und tierischer Lungen hinreichend erklärt.

Besitzen die Lungen eines Tieres eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit dem Erreger gegenüber, so werden bereits die unter natürlichen Bedingungen zeitweilig in der Luft vorhandenen kleinsten Mengen der pathogenen Keime, sofern sie in die Lungen eindringen, längere Zeit lebensfähig bleiben, unter Umständen zur Vermehrung gelangen, Infektion und Krankheit herbeiführen. Ein solcher Fall ist für die Invasion von Tuberkelbacillen in die Lungen des Meerschweinchens, von Mäusetyphusbacillen und Pasteurella-Bakterien in die Lungen der Maus gegeben. Wenn man z. B. Mäuse, die Mäusetyphusbacillen inhaliert haben, zu verschiedenen Zeiten nach der Inhalation tötet, findet man — abgesehen von geringen Schwankungen — nach Stunden und 1, 2, 4 Tagen annähernd gleiche Bacillenmengen in den Lungen (der quantitative Nachweis wird durch das Kulturverfahren geführt), vom 4. Tage ab beginnt eine Vermehrung, die bis zum Tode des Tieres zunimmt (Lange und Nowoselsky, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 104). Auch harmlose, aber offenbar sehr widerstandsfähige Bakterien und Schimmelpilze bleiben längere Zeit nach ihrer Einatmung in den Lungen lebensfähig und ohne daß ihre Zahl wesentlich abnimmt. Paul konnte dies an Subtilissporen zeigen, die von Kaninchen inhaliert wurden, wir selbst an den gleichen Bakterien und weißen Mäusen.

Ganz anders verhalten sich nun viele saprophytäre, aber auch zahlreiche pathogene Keime. Paul zeigte einen progressiven Abfall der Keimzahlen in Lungen von Kaninchen, welche *Prodigiosusbacillen* inhaliert hatten. Nach  $1\frac{1}{4}$  Stunden waren nur noch  $\frac{1}{10}$ , nach 2 Stunden  $\frac{1}{13}$ , nach 6 Stunden  $\frac{1}{400}$ , nach  $17\frac{1}{2}$  Stunden nur noch  $\frac{1}{33000}$  der in die Lungen eingeatmeten *Prodigiosusbacillen* lebensfähig. Ronzani machte ähnliche Beobachtungen bei Meerschweinchen.

Gramatschikoff und Snel sahen Milzbrandbacillen in den Lungen von Kaninchen und Meerschweinchen, Silfvast Streptokokken, Laehr Staphylokokken in Kaninchenlungen degenerieren und schließlich zugrunde gehen, Tschistovitch beobachtete ein gleiches für Schweinerotlaufbacillen, Stillman (2) für Pneumokokken, die von Mäusen inhaliert wurden, wir selbst für Pneumokokken, Streptokokken und Rotlaufbacillen in der Maus, Uchida für Pasteurella-Bacillen in der Meerschweinchenlunge. Der Nachweis der Degeneration und des Absterbens der Keime wurde von Gramatschikoff, Silfvast, Laehr, Snel und Tschistovitch hauptsächlich durch mikroskopische Untersuchung der Lungen, von den übrigen Autoren durch kulturelle Verarbeitung des Organs geführt. Daß es sich bei dieser sehr beachtenswerten Reinigung der Lunge von Keimen nicht lediglich um einen Abtransport der Keime auf dem Lymphwege, sondern um ein Absterben in den Lungen handelt, geht wohl daraus hervor, daß widerstandsfähige Saprophyten und hochvirulente pathogene Keime in den Lungen tagelang in fast unverminderter Zahl nachweisbar sind (Paul, Uchida). Übrigens hat schon Conheim vor vielen Jahren die Vermutung ausgesprochen, daß die Sterilität der Lungen mit einer Keimabtötung der inhalierten Bakterien in den Lungen zusammenhänge.

Es ist somit als erwiesen anzusehen, daß unter natürlichen Bedingungen Keime mit der Atemluft leicht eingeatmet werden und dabei zum Teil in die Lungen hineingelangen. Praktisch wichtig ist nun die weitere Frage, wie hoch der Anteil der in die Lungen eindringenden Keime im Verhältnis zu der gesamten eingeatmeten Menge infektiösen Staubes veranschlagt werden muß.

Wir haben bereits erwähnt, daß von eingeatmetem Staub, z. B. Ruß, Kohle, Steinstaub usw., ein sehr großer Anteil, und zwar nicht bloß von größerem, sondern auch von feinem und feinstem Material in der Nasenhöhle und im Nasenrachenraum abgefangen wird. Ein gleiches gilt für feinsten bakterienhaltigen Staub. An größeren Staubteilchen haftende Keime können ebenso wenig wie Hustentröpfchen das Filter der oberen Atemwege passieren, aber auch von feinem schwebenden bacillenhaltigen Staub dringt nur ein relativ kleiner Teil in die Lungen ein, nach Köhlich (1) 0,83—10%, durchschnittlich etwa 4%. Ich selbst fand in Untersuchungen mit Keschischian von milzbrandsporenhaltigem Staub Werte von 3—25% durchschnittlich etwa 12%. Damit hängen auch zum Teil die großen Unterschiede im natürlichen Keimgehalt einerseits der Nase, des Nasenrachenraums, andererseits der Lungen zusammen. In den oberen Atemwegen finden sich bei Tieren und Menschen stets zahlreiche Keime der verschiedensten Art (vgl. die Arbeiten von Hildebrandt, Barthel u. a. S. 259).

Ob eine Staubinfektion für eine bestimmte Infektionskrankheit praktisch eine Rolle spielt, hängt nun schließlich sehr wesentlich noch von der Art der zur Eintrocknung gelangenden pathogenen Mikroorganismen ab. Mit Rücksicht auf die Größenverschiedenheiten, vor allem aber auf die sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit der Keime gegen Austrocknen muß die Gefahr der Staubinfektion in weiten Grenzen schwanken. Wir werden diesen Punkt bei der Besprechung der einzelnen Infektionskrankheiten näher berücksichtigen müssen.

Es ist wohl ohne weiteres einleuchtend, und auch die experimentellen Erfahrungen weisen immer wieder darauf hin, daß die Ansteckungsgefahr seitens

infektiösen Staubes um so größer sein muß, je kleiner der Raum ist, in dem es zur Staubentwicklung kommt, und je schlechter er ventiliert ist. Hierauf mag es zum Teil beruhen, daß Infektionskrankheiten, im besonderen die Tuberkulose, in engen, dichtbevölkerten Wohnungen sich besonders leicht ausbreiten. Aber natürlich steigen mit der erhöhten Kollisionsmöglichkeit der Menschen auch die Chancen der Ansteckung durch Tröpfchen und durch Kontakte.

Im Freien kommt wegen der stets herrschenden Luftbewegung und der dadurch verursachten schnellen Verdünnung des staubförmigen Materials eine Ansteckung durch Staubeinatmung so gut wie gar nicht in Frage.

Wenn die Untersuchungen über die Verbreitung pathogener Mikroorganismen im Staub, über die ich vorstehend berichtet habe, auch noch manche Frage offen lassen, so haben sie doch über eine Reihe wichtiger Bedingungen der Staubinfektion hinreichend Klarheit gebracht.

Das Antrocknen kleiner Mengen von menschlichem Auswurf — ähnlich werden sich die Dejekte, Eiter usw. verhalten — an Gegenstände verschiedener Art geschieht verhältnismäßig rasch und vollkommen. Sind die Mengen sehr geringe, so kann bereits unmittelbar nach der Beschmutzung eines Objektes mit infektiösem Material sich von diesem Staub entwickeln. Zur Staubaufwirbelung in größerem Umfange kommt es fast nur bei stärkerer mechanischer Einwirkung auf die infizierten Gegenstände; in geringer Menge entsteht aber infektiöser Staub schon durch die gewöhnlichen Hantierungen des täglichen Lebens. Die Entstehung infektiösen Staubes wird durch eine dünnflüssige Beschaffenheit und feine Verteilung der Sekretmassen auf Kleider und Wäschestoffe sehr erleichtert. Eine reichliche Tröpfchenverstreuerung auf derartige Stoffe, besonders die Verstreuerung zahlreicher kleiner und kleinster Tröpfchen, die sich meist jeder Kontrolle durch Auge und Gefühl entzieht, bildet daher auch eine wichtige Quelle für Staubinfektionen. Von infektiösem in die Luft gehendem Staub besteht ein beträchtlicher Anteil aus feinstem für das bloße Auge nicht sichtbarem Material, das viele Stunden in der Luft zu schweben vermag, durch die gewöhnlich in geschlossenen Räumen herrschenden Luftströmungen über weite Strecken forttransportiert werden kann. Der schwebefähige Anteil ist wesentlich größer in einem von Wäschestücken und von der Kleidung sich ablösenden Staub als im Fußbodenstaub. Er besteht augenscheinlich zu einem großen Teil aus einzelnen oder in kleinsten Verbänden fliegenden Bakterien. Ob diese Keime allerdings lebensfähig und infektionstüchtig sind, wird von ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen abhängen. Die spezifische Gefahr der Staubinfektion liegt einmal in der Verschleppung der Infektionserreger mit der Luft aus der nächsten Umgebung des Kranken und ferner in der leichten Respirabilität der feinsten Staubteilchen.

## **B. Die Bedeutung der Tröpfchen- und der Staubinfektion für die einzelnen Infektionskrankheiten.**

Wenn auch die Kenntnis der allgemeinen Bedingungen der Verbreitung pathogener Mikroorganismen in Tröpfchen und in Staub für die Beurteilung der aerogenen Infektion bei jeder einzelnen Infektionskrankheit notwendige Voraussetzung ist, so gestattet diese Kenntnis für sich noch keineswegs, die

Gefahren, welche durch Staub, andererseits durch Tröpfchenverbreitung der verschiedenen in Frage kommenden Infektionserreger drohen, auch nur einigermaßen sicher abzuschätzen. Hierzu ist vielmehr noch ein genaues Spezialstudium unerlässlich. Weitaus am besten sind die besonderen Verhältnisse der Verbreitung des Erregers auf dem Luftwege bei der Tuberkulose untersucht worden. Da wir aus ihnen bis zu einem gewissen Grade auch auf die akuten Infektionskrankheiten Schlüsse ziehen können, sollen sie ausführlich besprochen werden.

### 1. Tröpfchen- und Staubinfektion bei der Tuberkulose.

Bekanntlich hat Robert Koch (2, 3) angenommen, daß die Infektion des Menschen mit Tuberkelbacillen hauptsächlich durch Einatmung getrockneten, dann verstäubten bacillenhaltigen Auswurfs zustande kommt<sup>1</sup>. Es scheint mir sehr bemerkenswert, daß Robert Koch, trotzdem ihm die von Flügge für seine Tröpfchentheorie ins Feld geführten Argumente wohl bekannt waren, aus den Flüggeschen Beobachtungen niemals die gleichen Schlußfolgerungen gezogen hat wie Flügge selbst. Zwar weist er auf die Tröpfcheninfektion als eine wohl zu beachtende Ansteckungsweise hin, die wirkungsvollste Bekämpfung der Tuberkulose geschieht aber nach Kochs Ausführungen im wesentlichen durch Verhütung der Staubinfektion. In bezug auf die Tröpfcheninfektion sagt Koch, daß solche Infektionen nicht allzu oft in der Praxis vorkommen dürften, „weil die Sputumteilchen doch gewöhnlich nicht so klein sind, daß sie längere Zeit in der Luft suspendiert bleiben könnten“. Später haben zahlreiche andere Forscher — ich nenne nur Cornet (2), Calmette, Orth (2) und Chaussé (1) — ähnliche Gesichtspunkte vertreten. Nach diesen Autoren wird die überwiegende Mehrzahl der Hustentröpfchen bei der Einatmung in den oberen Luftwegen abgefangen. Aber die experimentellen Grundlagen für die anderen neben der Tröpfcheninfektion noch in Betracht kommenden Verbreitungsweisen der Tuberkulose, im besonderen für die Staubinfektion, waren bis vor kurzem in mancher Beziehung lückenhaft, andererseits ging von den Flüggeschen Tröpfchenexperimenten, im besonderen den Versuchen von Findel mit künstlichem Spray wegen der dabei zutage tretenden verblüffend sicheren Infektionswirkung und ferner von der Vorstellung, daß die Krankheitserreger in Form der Tröpfchen direkt vom Krankheitsherd losgelöst und ohne Schädigungen durch äußere Einflüsse ausgesetzt gewesen zu sein, von Gesunden eingeatmet werden können, eine starke suggestive Kraft aus. So erklärt es sich wohl, warum trotz der eingehenden Untersuchungen von Cornet und Chaussé über die Staubinfektion, die Flüggesche Theorie in weiten Kreisen und gerade auch unter den Praktikern überzeugte Anhänger gefunden und wenigstens in Deutschland die Lehre von der Staubinfektion vielfach stark in den Hintergrund gedrängt hat.

Daß bei der Tuberkuloseverbreitung die Ansteckung durch Einatmung der Tuberkelbacillen in die Lungen eine erheblich größere praktische Bedeutung beansprucht als die Ansteckung vom Verdauungstractus aus, sollte heute nicht mehr zweifelhaft sein. Ich will dies hier nicht nochmals

<sup>1</sup> Schon Villemin hat auf eine Aufnahme der Tuberkulose-„Miasmen“ durch Gesunde auf dem Luftwege hingewiesen.

eingehend begründen, verweise vielmehr auf die zusammenfassenden Darstellungen über die Verbreitungswege der Tuberkulose von Beitzke und mir in Brauers Beiträgen, Bd. 65. Der wichtigste Beweis für diese Annahme scheint mir in den pathologisch-anatomischen Befunden beim Menschen zu liegen (Parrot, Kuß, E. und H. Albrecht, Ghon, Hedrén, Ranke u. a.<sup>1</sup>), welche übereinstimmend die Lungen als die hauptsächlichste Eintrittspforte für die Infektion ergeben haben. Daß der „Primärkomplex“ der Lungen nur auf direktem aerogenem Wege und nicht etwa, wie Calmette annimmt, hämatogen entsteht, geht u. a. mit Sicherheit aus den tierexperimentellen Erfahrungen hervor. Wir können bei den verschiedenen Versuchstieren einen solchen Primärkomplex in typischer Weise sehr leicht künstlich erzeugen, wenn wir sie zwingen, Tuberkelbacillen einzuatmen (vgl. die Tierversuche auf S. 269—272), es ist aber noch niemandem gelungen, dem Primärkomplex entsprechende Veränderungen der Lungen im Tierversuch auf irgendeinem anderen natürlichen Wege, z. B. durch Verfütterung der Bacillen herbeizuführen.

Wie müssen wir uns nun diese Ansteckung auf dem Luftwege bei der Tuberkulose vorstellen? Mit anderen Worten, wie weit kommt für diese wichtigste menschliche Infektion einerseits die Staubinfektion, andererseits die Tröpfcheninfektion in Betracht?

Wenden wir uns zunächst den Infektionsquellen zu. Als solche kommen bei der Tuberkulose für die Infektion auf dem Luftwege fast ausschließlich bacillenhaltiger Auswurf und bacillenhaltige Hustentröpfchen in Betracht, für die Staubinfektion beides, für die Tröpfcheninfektion die frischen Tröpfchen während des Hustenstoßes. Früher hat man hauptsächlich den auf den Fußboden und ins Taschentuch entleerten Auswurf, der, wie wir wissen, häufiger in 1 mg 5000—100 000 Tuberkelbacillen enthält, für die Entstehung der Infektion verantwortlich gemacht (Robert Koch, Cornet). Nun hat in der Tat zu früheren Zeiten diese Form der Verbreitung des Erregers in der Umgebung des Menschen sicherlich eine große Rolle gespielt, sie ist aber dank den Fortschritten der allgemeinen Hygiene gegenwärtig mehr in den Hintergrund getreten, heute beanspruchen viel mehr unsere Aufmerksamkeit kleinste Sputumreste, die an Taschentücher, Bettzeug, wollene Decken, Kleidung, Möbel usw. verschmiert werden, und die, wenn sie dem bloßen Auge nicht sichtbar sind, gar nicht als Beschmutzung empfunden werden. Wie bei Besprechung der allgemeinen Bedingungen der Luftinfektion gezeigt wurde, treffen für diese feinsten Auswurfteile die von Flügge gegen die Bedeutung der Staubinfektion erhobenen Einwände nicht zu. Sie trocknen keineswegs langsam, sondern im Gegenteil schon in Sekunden so vollkommen, daß Staub aus ihnen entstehen kann, ferner bildet sich dabei nicht vorwiegend gröberer, schnell zu Boden sinkender Staub, sondern in beträchtlichem Ausmaße feinsten enorm schwebefähiger Staub, der offenbar zum größeren Teil wieder aus frei in der Luft fliegenden Bacillen besteht. Die Lebensfähigkeit der Bacillen wird durch das Trocknen auffallend wenig beeinflusst, auch wenn sich die Bacillen in feinstem schwebefähigem Staub befinden, die Virulenz leidet augenscheinlich auch durch ein stunden- und tagelanges Trocknen überhaupt nicht [Sticher, Beninde,

<sup>1</sup> Ausführliche Literatur bei Schürmann.



B. Heymann (2), Kirstein (2 u. 3), Chaussé (3), B. Lange (3)]. Erst nach Tagen macht sich eine erhebliche Abnahme der Anzahl lebender Bacillen bemerkbar. Trocknen Tuberkelbacillen in größeren Sputummassen irgendwo an, so bewahren sie bekanntlich ihre Lebensfähigkeit viele Monate [Robert Koch (2), Cornet (2), Flügge (5)].

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß die Gelegenheit der Verstreung minimaler Sputumreste in der Umgebung des Kranken um so öfter gegeben ist, je unsauberer der Kranke ist, je häufiger er hustet, und je mehr Auswurf er hat. Von größter Wichtigkeit für die Beurteilung der von solchen angetrockneten Auswurfresten ausgehenden Infektionsgefahr ist natürlich die Menge der Tuberkelbacillen im Auswurf (vgl. B. Lange, Festschrift Hohenlychen). Deshalb sind Kranke, die bei hohem Bacillengehalt des Auswurfs viel an feuchten Katarrhen leiden, besonders zu fürchten. Wir wissen, daß solche Kranken unter Umständen auch durch ihre Tröpfchenverstreung gefährlich werden.

Bei der hohen Widerstandsfähigkeit des Tuberkelbacillus gegen Austrocknen muß bei der Tuberkulose mit einer Verbreitung von Infektionsquellen über weite Strecken hin, z. B. durch allerhand aus der Wohnung des Kranken verschleppte Gegenstände unbedingt gerechnet werden, aber wegen der hierbei gegebenen mehr oder weniger starken Verdünnung der Infektionsquellen und der Abhängigkeit der Infektion von zahlreichen Zufälligkeiten dürfte diese Übertragungsart bei weitem nicht die Rolle spielen, wie die des unmittelbaren Verkehrs mit dem Kranken.

Um über den Umfang der durch Staub drohenden Infektionsgefahr eine Vorstellung zu gewinnen, hat man vielfach auf Tuberkelbacillen im Staub von Wohnungen, Krankenhäusern usw. gefahndet. Da es sich hierbei aber nur um Stichproben handelt, kann man von vornherein häufige positive Ergebnisse nicht erwarten. Wäre dies der Fall, so müßte eine geradezu erschreckende Anhäufung von Tuberkelbacillen im Staub angenommen werden.

Nach einer Reihe von erfolglosen Versuchen (Literatur s. Cornet) gelang es Cornet (2), der den Staub verschiedener Stellen der Wand und des Bettes in Phthisikerräumen mittels feuchten Schwammes entnahm und, in Kochsalzlösung verteilt, Meerschweinchen in die Bauchhöhle injizierte, in Krankenhäusern in 47,6% der Fälle, in Privatwohnungen von Phthisikern in 43,6% Bacillen nachzuweisen. Prausnitz hatte bei Untersuchung des Teppichstaubes von Eisenbahnwagen<sup>1</sup> 30% positive Ergebnisse, Petri überwiegend negative (2). Wagner fand nur in 3 von 36 Proben in einer hygienisch gut geleiteten Heilstätte Tuberkelbacillen, Kirchner wies einmal Tuberkelbacillen im Staube einer Montierungskammer nach, Mitulescu in Büchern einer Volksbibliothek; Köhlich konnte in Phthisikerwohnungen in 15–18% Tuberkelbacillen nachweisen, mit dem von Phthisikerräumen gesammelten und mittels Gebläses verstäubten Staub gelang es ihm aber nicht, Meerschweinchen durch Inhalation zu infizieren, wie bei der Versuchsanordnung von vornherein nicht anders erwartet werden konnte. Winslow und Kligler fanden Tuberkelbacillen in Staub, der nicht der Kontaktinfektion ausgesetzt war, in 5–10% der Proben, während in der Umgebung von Phthisikern 25–50% der Proben positiv waren. Besonders sorgfältig hat B. Heymann (2) den Staub von Phthisikerräumen untersucht. Entnahm er diesen Staub mittels feuchter Schwämmchen nach dem Vorgang von Cornet, so hatte er in Privatzimmern 15%, in Krankensälen sogar 40% positive Resultate. Wesentlich geringer war die Ausbeute an positiven Resultaten, wenn er den Staub mit trockenem Pinsel entnahm und dabei besonders darauf achtete, nur flugfähiges Material zu bekommen. Das Gesamtergebnis seiner Untersuchungen war folgendes: Von 239 Staubproben, die aus Krankenzimmern von Phthisikern entnommen waren, enthielten 44=18,4%

<sup>1</sup> Es handelt sich um eine von Tuberkulösen vielbenutzte Bahnstrecke.

virulente Tuberkelbacillen, und zwar die aus Krankensälen stammenden 123 Proben 30mal (= 24,3%), die aus Privaträumen stammenden 116 Proben nur 14mal (= 12%). Diese scheinbar dürftigen Resultate erklären sich aber daraus, daß Heymann das bei weitem wichtigste Reservoir für tuberkelbacillenhaltigen Staub, auch für den schwebefähigen, nämlich den Fußboden, in seine Untersuchungen nicht mit einbezogen hat. Wenn man das berücksichtigt, so erscheinen die Heymannschen Zahlen keineswegs gering. Engelhardt, der den Staub von Phthisikerräumen mittels Staubsaugers einsammelte, hatte nahezu 100% positive Ergebnisse, dagegen hatte Gotschlich (1) bei der Untersuchung von Räumen mit starkem Menschenverkehr (Wartesäle von Bahnhöfen, Bureaus von Verwaltungsbehörden, Fabriksälen usw.) ganz negative Resultate, auch frühere Untersuchungen anderer Autoren von Räumen, für die ein vorübergehender oder dauernder Aufenthalt von Phthisikern nicht nachgewiesen war, fielen negativ aus (Belli: Staub auf Kriegsschiffen, Cacace: Schulstaub, Kunz: Straßenstaub an Stiefeln<sup>1</sup> u. a.).

Selbstverständlich können derartige Untersuchungen für sich über die Gefahren der Staubinfektionen noch nichts von Bedeutung aussagen. Sie beweisen höchstens, daß sich Tuberkelbacillen in der Regel nur dort vorfinden, wo sich nachgewiesenermaßen Phthisiker aufhalten, um so reichlicher offenbar, je unsauberer der Kranke ist (B. Heymann).

Der in Phthisikerräumen gefundene bacillenhaltige Staub bestand nun vielfach aus Kleiderfasern (B. Heymann). Ein großer Teil der Bacillen in solchem Staub mag also wohl von infizierter Kleidung stammen. Daß an den Kleidern häufiger Sputumreste haften, darf ohne weiteres vorausgesetzt werden. Denn bei plötzlich eintretenden Hustenstößen, beim Einstecken der Taschentücher in die Tasche, beim Abwischen der Lippen mit der Hand werden, wie Noetel mit Recht hervorgehoben hat, bei vielen Phthisikern Sputumreste an die Kleider, vornehmlich an die Rockklappen und an die Taschenleisten abgewischt; von dort können sie durch Berührungen weiter verbreitet werden, oder sie trocknen auf den Kleidern an und werden durch allerhand Manipulationen (besonders bei der Reinigung der Kleider) in Staubform abgelöst. Noetel selbst konnte bei der Untersuchung von Phthisikerkleidung in 6 Fällen fünfmal Tuberkelbacillen nachweisen, z. T. sogar in großer Zahl, trotzdem nach der letzten Benutzung der Kleider 3 Wochen vergangen waren. Bei unsauberen Kranken müssen die Bacillen an der Kleidung geradezu magaziniert werden.

Durch die grundlegenden Untersuchungen von Flügge und seinen Schülern Laschtschenko, Heymann (1), Ziesché, Hippke und Strauß (1 u. 2) sind wir über die zweite wichtige Quelle für Infektionen auf dem Luftwege gut unterrichtet, nämlich über die beim Sprechen, besonders aber beim Husten verstreuten Tröpfchen. Die Beobachtungen der Flüggeschen Schule und zahlreiche anderer Autoren [Engelmann, v. Weismayr, B. Fraenkel, Moeller, Petterson, Blume, Chaussé (4), Braeuning und Hollmann, Jellenigg (2) und Siegl] haben den Beweis geliefert, daß ein erheblicher Teil der Phthisiker beim Husten Tuberkelbacillen in Sputumtröpfchen verstreut.

Die Zahl der Tröpfchenverstreuer unter den Offentuberkulösen ist recht groß. B. Heymann, Ziesché und Hippke fanden 40%, Braeuning und Hollmann 50% positive Verstreuer. Wir dürfen hiernach wohl annehmen, daß fast alle Kranke mit offener Tuberkulose zu einer Zeit ihrer Krankheit Tröpfchen aushusten. Aus den Untersuchungen von Braeuning und Hollmann geht hervor, daß beinahe doppelt soviel positive Tröpfchenverstreuer sich bei Kranken mit feuchtem Katarrh finden, als bei solchen

<sup>1</sup> Literatur siehe auch Cornet (2).

mit trockenen Geräuschen, Unsauberkeiten über den Lungen usw. (58<sup>0</sup>/<sub>0</sub> gegen 34<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Bei Kranken ohne Katarrh fanden die Autoren niemals bacillenpositive Hustentröpfchen. Offen exsudative Tuberkulose lieferten einen weit höheren Prozentsatz als offen produktive. Eine Regel läßt sich aber nicht aufstellen.

Die große Mehrzahl der Tröpfchenverstreuer fördert nur wenige bacillenpositive Tröpfchen. Etwa 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> zeigen eine sehr reichliche Verstreung. Braeuning und Hollmann fanden unter 27 tröpfchenpositiven Kranken 8 = 30<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, die reichlich Bacillen, sei es in wenigen großen oder zahlreichen kleinen Tröpfchen aushusteten. 40<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der untersuchten Phthisiker mit offener Tuberkulose hatten nicht über 20 Bacillen pro Tröpfchen. Hippke schätzt die Anzahl der Phthisiker, welche zahlreiche bacillenhaltige Tröpfchen zwischen 100—500  $\mu$  aushusten, auf  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$  aller Bacillenhuster.

Bei Kehlkopftuberkulose findet, soweit durch Ulceration der Stimmbänder der Stimmbandschluß beeinträchtigt ist, häufig nur eine spärliche Verstreung, auch bei reichlichen Bacillen im Auswurf statt.

Die Verteilung der Tuberkelbacillen auf die Tröpfchen unterliegt größten Schwankungen. Wie schon Heymann betont hat, sind große Bacillenmengen in Tröpfchen natürlich nur dann zu erwarten, wenn sehr zahlreiche Bacillen im Auswurf des Kranken vorhanden sind. Dagegen kann die Verstreung tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen auch bei reichlichen Bacillenmengen im Auswurf sehr gering sein bzw. ganz fehlen. Je kleiner die Tröpfchen, um so geringer die Bacillenzahl. In den kleinsten Tröpfchen von 15—20  $\mu$ , die seltene Ausnahmefunde darstellen, findet sich in der Regel nicht mehr als ein Bacillus, in den Tröpfchen bis 100  $\mu$  etwas mehr, gelegentlich sogar 20—30 Bacillen, in den Tröpfchen zwischen 100 und 500  $\mu$  steigt die Zahl deutlich an (oft bis 100), die Tröpfchen über 500  $\mu$  zeigen unverhältnismäßig größere Bacillenmengen (Hippke). Die Tuberkelbacillen werden in der Hauptsache in Bronchialtröpfchen verstreut. Zwar sind auch in Mundtröpfchen von Phthisikern mehrfach Bacillen nachgewiesen worden, es ist dies ja eigentlich von vornherein zu erwarten, die Zahl der positiven Mundtröpfchen und die Anzahl der in ihnen enthaltenen Bacillen ist aber meist so gering, daß die Tröpfchenverstreung beim Sprechen des Kranken praktisch nur eine geringe Rolle spielen dürfte (v. Weismayr, Hippke, Braeuning und Hollmann).

Im allgemeinen werden in der Praxis diejenigen Phthisiker durch ihre Tröpfchenverstreung ihre Umgebung am stärksten gefährden, welche viel husten und dabei reichlich dünnflüssiges und bacillenreiches Sputum fein verstäuben.

Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß die Hustentröpfchen unter bestimmten Bedingungen erheblich auch als Quelle für Staubinfektionen in Betracht kommen (vgl. S. 252 u. S. 262). Ein solcher Infektionsmodus ist für die Tuberkulose bereits von Hillier in Betracht gezogen worden, später haben B. Heymann (2), Neißer (2), vor allem Kirstein (3) und in neuester Zeit wieder Seiffert (1—2) auf seine Bedeutung hingewiesen, ohne daß die Autoren indessen für ihre Ansicht ausreichende experimentelle Stützen geliefert haben. Ich hoffe, meine eigenen Untersuchungen haben in dieser Beziehung eine Ergänzung gebracht.

Für die Beurteilung der von frischen Tröpfchen, andererseits von Staub unter den natürlichen Bedingungen dem Menschen drohenden Infektionsgefahr ist die

Respirabilität der Tuberkelbacillen in Tröpfchen- und in Staubform von entscheidender Bedeutung. Flügge legte den größten Wert auf den Nachweis, daß tuberkelbacillenhaltige Hustentröpfchen bei der Einatmung häufiger in die Lungen einzudringen vermögen, weil, wie zahlreiche Tierversuche — ich nenne im besonderen die von Reichenbach und Findel am Meerschweinchen, von Alexander an Kaninchen, Weber und Titze an Rindern (vgl. S. 259) — einwandfrei ergeben haben, daß die Lungen bei den verschiedenen Tierarten ein für die Tuberkuloseinfektion höchst empfängliches Organ sind, während die von den Verdauungswegen, den Bindehäuten usw. aufgenommenen Bacillennengen auf widerstandsfähige Schleimhäute treffen. Für den Infektionserfolg der in die Lungen eindringenden Bacillen ist es nach meinen experimentellen Erfahrungen ganz gleichgültig, ob die Bacillen in Staub oder in den feinsten Tröpfchen eines künstlichen Sprayapparates in der Luft enthalten sind. Die Annahme Flügges, daß zur Infektion der Lungen mit bacillenhaltigem Staub eine erheblich größere Bacillenmenge erforderlich sei, als wenn diese in Tröpfchen inhaliert werden, stützt sich auf die fehlerhafte Berechnung von Köhlich. Nach Untersuchungen, die ich mit Nowoselsky über die kleinste von den Lungen aus noch wirksame Bacillennmenge angestellt habe, nehme ich mit Chaussé an, daß beim Meerschweinchen von den Lungen aus noch ein einziger Bacillus zur Tuberkulose führt. Ein gleiches gilt nach meinen experimentellen Beobachtungen für das Kaninchen, wahrscheinlich auch für andere Tiere (Schafe, Rinder) und im besonderen für den Menschen (vgl. Festschrift Hohenlychen).

Nun ist für infektiöse Staubteilchen bewiesen, daß sie nicht nur leicht eingeatmet werden, sondern auch bei der Einatmung zum Teil bis in die Tiefe der Lungen eindringen können. Dagegen können selbst die kleinsten bacillenhaltigen Hustentröpfchen, weil ihr Durchmesser immer noch ein Mehrfaches der kleinsten Staubteilchen beträgt, nicht so leicht zur Einatmung gelangen wie Tuberkelbacillen in schwebefähigem Staub; ob Hustentröpfchen mit der Einatmung in beachtenswerter Menge in die Lungen einzudringen vermögen, ist, wie wir gesehen haben, durchaus zweifelhaft, höchstens kann man dies für die nur selten vorkommenden kleinsten Tröpfchen annehmen. Schon für Tröpfchen von 20—100  $\mu$  ist eine solche Invasionsfähigkeit mindestens unwahrscheinlich.

Mit dieser Annahme, welche für die höhere Gefahr der Staubinfektion spricht, steht das Ergebnis zahlreicher Tierversuche gut in Einklang. Betrachten wir zunächst die bereits kurz erwähnten Versuche, Meerschweinchen durch Anhusten von Phthisikern zu infizieren. Solche Untersuchungen sind von B. Heymann (1), Möller, Chaussé (4 u. 6) und Hippke angestellt worden. Heymann konnte dabei von 25 exponierten Meerschweinchen 6 infizieren. Unter den 6 Tieren sind aber nach den Sektionsprotokollen nur 3, bei denen wegen der hochgradigen Verkäsung der Trachealdrüsen mit Wahrscheinlichkeit auf eine primäre Lungeninfektion geschlossen werden kann. Möller gelang die Infektion nur bei 2 von 8 Tieren. Chaussé (6) konnte in seinem letzten Versuch 31 von 152 exponierten Meerschweinchen durch Anhusten tuberkulös machen. In diesen Versuchen wurden die ausgehusteten Tröpfchen mit dem zusammengehaltenen Luftstrom jedes Hustenstoßes durch eine Röhre den dicht gedrängt in einem Behältnis sitzenden Meerschweinchen

zugeführt. Die Kranken husteten ferner 83 bis über 400mal in den Kasten hinein und ihr Sputum enthielt zahlreiche Tuberkelbacillen (in 1 mg 4500 bis über 100 000). Wählte Chaussé (4) nicht so stark übertriebene Versuchsbedingungen, sondern setzte die Meerschweinchen in einem größeren Behältnis den Hustenstößen von Phthisikern aus, so hatte er ein sehr geringes Ergebnis. Es wurden dann nämlich nur eins von 79 Tieren infiziert. Sämtliche infizierten Tiere der beiden Chausséschen Versuche boten bei der Sektion die Zeichen einer typischen primären Lungeninfektion dar. In den Versuchen von Hippke ist leider der Sektionsbefund der einzelnen Tiere nicht mitgeteilt, vielmehr das Ergebnis der Autopsie nur summarisch besprochen. Es kann deshalb nicht bestimmt gesagt werden, wieviele von den 17 erfolgreich infizierten Meerschweinchen unter 41 exponierten eine primäre Infektion der Lungen aufwiesen. Dieser Umstand ist um so mehr zu bedauern, als Hippke in einem Versuch mit 6 Tieren, die ausnahmsweise den natürlichen Verhältnissen entsprechend den Kranken frei gegenüber saßen, ein sehr stark positives Ergebnis hatte (sämtliche 6 Tiere infiziert). Sicher ist, daß viele der positiven Tiere Hippkes Zeichen erfolgreicher Kontaktinfektionen aufwiesen und keine typischen Zeichen primärer Lungeninfektion.

Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß die Deutung der Ergebnisse dieser wichtigen Experimente durch die nicht ganz einwandfreie Versuchsmethode der meisten Versuche erschwert wird. Nehmen wir aber auch an, diese Fehlerquelle hätte bei den Versuchen keine Rolle gespielt und die im besonderen von Chaussé festgestellte primäre Lungeninfektion der Meerschweinchen sei durch Einatmung von Tröpfchen zustande gekommen, so bleibt das Ergebnis trotzdem ein dürftiges. Abgesehen von den sehr stark übertriebenen Versuchsbedingungen verdient ein Umstand besondere Beachtung: von Heymann, Hippke u. a. wird betont, daß unter zahlreichen Phthisikern erst nach langem Suchen Kranke zu finden sind, die einen positiven Anhusterversuch geben. Mindestens gelingt also die direkte Infektion der Lungen durch Anhusten nur unter sehr beschränkten Bedingungen, was mit der Annahme gut vereinbar ist, daß es eben nur die aller kleinsten, selten vorkommenden Tröpfchen sind, die mit der Einatmung in die Lungen der Versuchstiere eindringen.

Ganz anders liegen die Dinge bei der Staubinfektion. Wir sehen hier von den vielfach zitierten und oft ganz mit Unrecht gegen die Staubinfektion ins Feld geführten älteren Experimenten von Cadéac und Malet u. a. mit künstlich infiziertem Staubgemenge ab. Diese Versuche gestatten ebensowenig wie die Versuche mit künstlichen Sprayapparaten von Findel u. a. ein Urteil über die natürlichen Ansteckungsbedingungen (vgl. S. 244).

Cornet (1) war der erste, dem die Infektion mit bacillenhaltigem Staub bei Versuchstieren unter einigermaßen natürlichen Bedingungen im Experiment gelang. Durch Fegen eines mit bacillenhaltigem Sputum grob beschmutzten Teppichs in einem größeren geschlossenen Raum konnte er bei 35 von 36 in verschiedener Höhe des Zimmers exponierten Meerschweinchen, also fast in 100%, eine Inhalationstuberkulose erzeugen. Kuß und später Köhlich (1) hatten bei gleicher Versuchsanordnung einen ähnlich starken Erfolg. Sticher und Beninde experimentierten mit an leinenen Stoffen angetrocknetem Sputum. Als Sticher Sputum an Leinwandläppchen den natürlichen Verhältnissen entsprechend

antröcknete, die Läppchen in einem Beutel stark aneinander rieb, den entstehenden Staub mit stärkerem Luftstrom ansaugte und Meerschweinchen in konzentrierter Form zuführte, konnte er bei 7 von 8 exponierten Tieren typische primäre Lungentuberkulose erzeugen. Seine weiteren Versuche mit schwachen Luftströmungen sind wohl deshalb negativ ausgefallen, weil er das Sputum an den Läppchen tagelang im Exsiccator trocknete. Dabei ist offenbar ein großer Teil der Bacillen abgestorben. Beninde hatte mit sputumbeschmutzten Taschentüchern nur dann positive Resultate, wenn die Beschmutzung eine geringe war, und die Taschentücher von dem betreffenden Kranken 1—2 Tage unbenutzt in der Tasche getragen wurden. Chaussé (2, 5 u. 7), der sich in neuerer Zeit sehr eingehend mit der Staubinfektion beschäftigt hat, konnte durch Klopfen und Bürsten von sputumbeschmutzten getrockneten Kleidungs- und Wäschestücken Meerschweinchen mit großer Sicherheit primär von den Lungen aus infizieren. Sogar wenn das Trocknen 4—10 Tage gedauert hatte, wurde noch etwa die Hälfte der Tiere infiziert. Auch durch Ausschütteln von Taschentüchern, die von Phthisikern benutzt waren, gelang die Infektion der Meerschweinchen in sehr hohem Prozentsatz (bei einer Dauer des Trocknens von 1—4 $\frac{1}{2}$  Tagen wurden in im ganzen 9 Versuchen 44 von 60 exponierten Meerschweinchen primär von den Lungen aus infiziert). Beim Ausschütteln von Bettwäsche, die von Phthisikern benutzt war, hatte derselbe Autor (5) keine positiven Resultate<sup>1</sup>. Die Ergebnisse Chaussés habe ich selbst in eigenen Versuchen mit bacillenreichen Auswurfproben von beliebigen Phthisikern, an Wolltücher angetrocknet, voll bestätigen können. Die Infektion ist mir dann bei sämtlichen exponierten Tieren gelungen. Ganz besonders starke Infektionen erzielte ich durch Ausschütteln eines mit kleinsten aber sehr bacillenreichen Auswurfmengen infizierten Taschentuches, und zwar nicht bloß nach 24stündigem Trocknen, sondern auffallenderweise schon unmittelbar nach der Verunreinigung der Tücher. Sämtliche 7 exponierte Meerschweinchen beider Versuche hatten 8—40 primäre Lungenherde. Diese schwerste Infektion vollzog sich durch einen fast völlig unsichtbaren Staub.

In vielen der aufgeführten Experimente, besonders den erwähnten Teppichversuchen, sind die natürlichen Infektionsbedingungen, darin muß man Flüge recht geben, ohne Zweifel in gewisser Hinsicht übertrieben. Solche Übertreibungen sind aber notwendig, da Gefahrmomente, die in den natürlichen Verhältnissen gegeben sind, ich erinnere nur an die sich oft wiederholende Exposition und das 100mal größere Atemvolumen des Menschen, verglichen mit dem Meerschweinchen, im Tierversuch gar nicht oder nur unvollkommen nachgeahmt werden können. Mögen die Experimente aber wirklich übertrieben sein, auch das Ergebnis, d. h. nahezu 100 $\frac{0}{0}$  Infektionen übertrifft bei weitem alles, was wir unter natürlichen Verhältnissen beim Menschen beobachten.

Es fragt sich nun, wie weit neben Resten von angetrocknetem Auswurf auch die vom Phthisiker ausgehusteten Tröpfchen nach ihrem Trocknen imstande sind, Meerschweinchen von den Lungen aus zu infizieren. Ich habe mit verschiedenen Sprayapparaten, die teils sehr feine Tröpfchen, teils größere von der Beschaffenheit der natürlichen Hustentröpfchen erzeugten, bacillen-

<sup>1</sup> Vgl. hiermit die Beobachtungen von B. Heymann (2) (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 38), welche reichliche Ablösung bacillenhaltigen Staubes beim Schütteln von Phthisikerbetten ergaben.

haltiges Sputum auf wollene Tücher versprays — im ganzen jedesmal bis etwa zu 0,1 ccm — und habe die Tücher nach  $1\frac{1}{2}$ —24stündigem Trocknen der Tröpfchen in einem Glaskasten gebürstet bzw. stark geklopft. Bei geringem Gehalt des Auswurfs an Tuberkelbacillen ist bei keinem der exponierten Meerschweinchen eine Infektion eingetreten, bei mittlerem Bacillengehalt erkrankten 3 von 16 Tieren, also etwa  $\frac{1}{5}$  an primärer Lungentuberkulose, in 3 Versuchen mit hohem Bacillengehalt wurden 6 von 11 Meerschweinchen tuberkulös, also etwas über die Hälfte. Bei der im Verhältnis zum Auswurf geringen Zahl der Bacillen in den Tröpfchen und den großen zeitlichen Schwankungen in der Verstreung sind positive Ergebnisse, wenn man natürlich behustete Tücher verwendet, kaum in beträchtlichem Umfange zu erwarten. Wenn Jelleniggs (2) Versuche ganz negativ verliefen, so mag das noch zum Teil damit zusammenhängen, daß die behusteten Tücher vor dem Kopf der frei sitzenden Meerschweinchen stark ausgeschüttelt wurden, ohne daß die Tiere dabei wie in meinen Versuchen in einem geschlossenen Raum saßen. Die beim Schütteln der Tücher entstehende starke Luftbewegung hat offenbar einzelne wenige von den Tüchern in die Luft übergehende Bacillen sehr schnell aus dem Atembereich der Tiere entfernt.

Dafür, daß unter natürlichen Verhältnissen auch dort, wo eine Tröpfcheninfektion nicht in Frage kommt, verhältnismäßig leicht durch Staubeinatmung Ansteckungen zustande kommen können, dafür sprechen die mehrfach beim Meerschweinchen und Kaninchen beobachteten Spontaninfektionen an Tuberkulose in Versuchsstallungen. Ein Teil dieser Infektionen, ich erinnere nur an die Befunde von Robert Koch (2), Coulaud, D. Perla, sind nach dem pathologisch-anatomischen Befund mit Wahrscheinlichkeit auf direkte Infektion der Lungen nach Inhalation von Tuberkelbacillen zurückzuführen. Solche Infektionen sind bei den kleinen Versuchstieren nur deswegen verhältnismäßig selten, weil die Bacillenausscheidung bei tuberkulosekranken Tieren im allgemeinen gering ist, im besonderen fehlt die Produktion bacillenhaltigen Auswurfs. Bei reichlicher Bacillenverstreung, z. B. in Stallungen mit tuberkuloseverseuchten Rindern, vollziehen sich Staubinfektionen augenscheinlich sehr leicht.

Dafür sprechen die Experimente von Svensson an Kälbern, die in solche Seuchenstallungen hineingestellt wurden, aber so, daß sie 6 m von den tuberkulös hustenden Rindern entfernt waren. Tröpfcheninfektionen waren danach fast ausgeschlossen, auch einer Übertragung durch das Futter wurde in geeigneter Weise vorgebeugt. Der Erfolg war überraschend groß. Von den 15 eingestellten Kälbern starben 2 vorzeitig, die übrigen 13 erkrankten nach einem mehrmonatigen Aufenthalt im Stall sämtlich an einer primären Tuberkulose der Lungen bzw. der Mediastinal- und Bronchialdrüsen. Bei einem von Calmette und Guérin unter ähnlichen Bedingungen zur Prüfung der Immunität schutzgeimpfter Kälber in einem Seuchenstall angestellten Versuch war der Infektionserfolg ebenfalls recht erheblich. Von 4 gesunden, nicht schutzgeimpften Kälbern wurden 3 nach 18monatigem Aufenthalt in dem Seuchenstall infiziert. Sie zeigten bei der Autopsie einzelne tuberkulöse, zum Teil verkäste Knoten in den Lungen und Tuberkulose der zugehörigen Lymphknoten, also Zeichen einer primären aerogenen Lungeninfektion. Durch die Aufstellung der Kälber in gewissem Abstand hinter den hustenden tuberkulösen Rindern war auch in diesen Versuchen eine Tröpfcheninfektion nahezu auszuschließen, denn die Kälber hatten keine Möglichkeit, mit ihrem Kopf in den Streubereich der hustenden Rinder hineinzukommen (vgl. die Abbildung in Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 34, p. 553. 1920). Da die Rinder bekanntlich kaum Sputum produzieren, sondern meist nur Tröpfchen, sind ferner die Infektionen in den Versuchen von Calmette und Svensson wahrscheinlich in der Hauptsache durch getrocknete, dann verstäubte Hustentröpfchen zustande gekommen.

Wenn wirklich, wie dies nach den experimentellen Beobachtungen anzunehmen ist, Tuberkelbacillen sich häufiger als feinsten Staub der Luft beimengen, muß es auch gelingen, eine primäre Lungeninfektion von Meerschweinchen lediglich dadurch herbeizuführen, daß man die Tiere zwingt, in einem von Phthisikern benutzten Raum zu leben. In der Tat konnte Chaussé (5) — auf ähnliche frühere Beobachtungen anderer Autoren, wie Bartel und Spieler, Wolff-Eisner, Debré und Coste, soll hier nur kurz hingewiesen werden — auch bei dieser durchaus den natürlichen Verhältnissen entsprechenden Versuchsanordnung eine größere Anzahl Meerschweinchen tuberkulös machen.

Die von Chaussé in Phthisikerräumen infizierten Tiere erwarben sämtlich typische primäre Veränderungen der Lunge. Allerdings fielen nur während des Winters und Frühjahrs angestellte Versuche positiv aus, die im Sommer dagegen fast ganz negativ. In den ersteren standen die Käfige der exponierten Meerschweinchen auf dem Fußboden, in den Sommermonaten 1 m über dem Boden. Vielleicht erklärt dieser Unterschied die verschiedenen Ergebnisse, wahrscheinlich ist allerdings, daß die in den Sommermonaten angestellten Versuche deshalb negativ verliefen, weil bei Tag und Nacht häufiger Fenster und Türen geöffnet waren und die hierdurch entstehende Luftbewegung die feinsten Bacillenstäubchen schnell aus dem Atembereich der Tiere fortgeführt hat. Man muß aber auch berücksichtigen, daß die Bacillenverstreung der Kranken im Sommer eine viel geringere ist als in den Wintermonaten und während des Frühjahrs.

Die gesamten an Tieren vorliegenden experimentellen Beobachtungen sprechen dafür, daß eine Ansteckung der Lungen durch Einatmen feinsten Bacillenstaubes verhältnismäßig leicht zustande kommt, während die direkte Lungeninfektion durch frische Hustentröpfchen offenbar nur unter sehr beschränkten Bedingungen überhaupt möglich ist.

Bevor ich die bis heute vorliegenden einschlägigen Erfahrungen kurz zusammenfasse, um zu einem Gesamturteil zu gelangen, will ich noch auf Beobachtungen aus der Praxis näher eingehen, die noch heute vielfach als Stütze für die überragende Bedeutung der Tröpfcheninfektion angeführt werden. Auf Grund derartiger Beobachtungen in der Praxis sind Mosny, Hillier und Boeg für die Bedeutung der Tröpfcheninfektion eingetreten, das Urteil der Autoren stützt sich aber nur auf allgemeine Eindrücke. Etwas besser begründet sind eine Reihe von neueren Beobachtungen von Hamburger, Dietl, Hamburger und Müllegger, Peyrer, Bratusch-Marrain und Schloß über natürliche Ansteckung von Kindern in der Praxis. Ich bin auf diese Beobachtungen in einer Erwiderung auf eine Schrift Hamburgers (Klin. Wochenschrift 1927. S. 68) ausführlich eingegangen und glaube gezeigt zu haben, daß alle diese Wahrnehmungen für die Frage, ob Tröpfcheninfektion wahrscheinlich ist oder nicht, ganz ausscheiden müssen. In allen diesen Beobachtungen erfolgreicher Infektion, die in anderer Hinsicht epidemiologisch sehr interessant sind, fehlen die einfachsten Voraussetzungen für die Beurteilung der Frage, im besonderen enthalten sie weder Angaben über ein beobachtetes Anhusten noch auch über die Bacillenstreuung der Kranken in Tröpfchen. Ähnlich verhält es sich mit den Mitteilungen von Unverricht und Ossoinig. Auch die wichtigen Beobachtungen von Bennighof betreffend gehäufte Ansteckung von Kindern an Kranken, die an Katarrhen leiden, dürfen nicht als Stütze für die Theorie der Tröpfcheninfektion angesehen werden. Erstens können, wie oben gezeigt wurde, Tröpfchen nach ihrem Trocknen auch Staubinfektionen veranlassen, zweitens ist bei Katarrhen auch Husten und Auswurf vermehrt und damit die Gelegenheit zu Staubinfektionen durch getrocknete Auswurfteile erhöht.



Wenn nun epidemiologische Beobachtungen, wie die aufgeführten, uns bisher auch keine genauen Anhaltspunkte haben geben können über die nähere Art der Ansteckung bei der Tuberkulose, so vermitteln sie uns doch Erkenntnisse, die, wie ich glauben möchte, mit den hier entwickelten Anschauungen über das Zustandekommen der Tuberkuloseansteckung auf dem Luftwege gut übereinstimmen.

Oft ist auf die große Bedeutung der quantitativen Verhältnisse bei der Tuberkuloseinfektion hingewiesen worden [Robert Koch (3 u. 4), Flügge (4 bis 6), Cornet (2), Neufeld u. a.]<sup>1</sup>. Diese Bedeutung ergibt sich nicht bloß aus den hygienisch-experimentellen Beobachtungen, sondern sehr deutlich auch aus Beobachtungen in der Praxis (Pollak, Romberg und Hädicke, Koeffler, Eliasberg, Langer, Braeuning und seine Mitarbeiter). Augenscheinlich kommt die Ansteckung auf dem Luftwege in der Hauptsache dort zustande, wo sich die Ansteckungsquellen häufen und die von Gesunden eingeatmete Luft öfter und in nicht zu geringer Zahl Tuberkelbacillen enthält. Schon von Robert Koch ist die Gefahr eines Zusammenlebens gesunder Menschen mit Phthisikern in engen Wohnräumen hinreichend gewürdigt worden. Wie die Erfahrungen der Hamburgerschen Schule erkennen lassen (s. o.), genügt zur Ansteckung manchmal ein nach wenigen Stunden und Tagen bemessenes Zusammensein. Andererseits muß aber wegen der hohen Widerstandsfähigkeit der Tuberkelbacillen auch mit einer Ansteckung gerechnet werden, ohne daß eine Berührung mit dem Kranken selbst stattfindet, z. B. durch die Wohnung des Kranken und durch allerlei aus der nächsten Umgebung des Kranken verschleppte Gegenstände. Auch gewisse Beobachtungen über Ansteckungen mit unbekannter Infektionsquelle, z. B. von Romberg und Hädicke, Bruck und Steinberg, Jakob und Hillenberg scheinen mir zugunsten dieser Annahme zu sprechen, wenn auch ein sehr großer Teil derartigen Ansteckungen durch verborgenen direkten Kontakt Gesunder mit Kranken zustande gekommen sein dürfte. Solche Ansteckungen ohne direkte Vermittlung des Kranken können, soweit nicht Berührungen in Frage kommen, nur der Einatmung bacillenhaltigen Staubes zugeschrieben werden. Aber auch die wichtigeren Ansteckungen durch direkten Verkehr mit dem Kranken sind nach meiner Überzeugung vorzugsweise durch solche Einatmung von Bacillen in feinstem oft unsichtbarem Staub bedingt.

Die Gefahr derartiger Ansteckungen liegt in der hohen Respirabilität feinen flugfähigen Staubes und in dem Eindringen dieser infektiösen Staubteilchen in die für die Infektion so hoch empfänglichen Lungen. Die Gelegenheit zu Staubinfektionen muß eine erhebliche sein, da kleinste Auswurfmengen und gegebenenfalls auch Hustentröpfchen in der nächsten Umgebung des Phthisikers häufig auf alle möglichen Gegenstände, im besonderen Bett, Decken, Kleidung, Taschentücher gelangen, dort schnell antrocknen und unter den Hantierungen des gewöhnlichen Lebens, Bettenmachen, Kleiderbürsten usw. mit feinstem schwebefähigem Staub in die Luft übergehen. Demgegenüber ist die Ansteckungsgefahr durch frische Hustentröpfchen, die sogenannte Tröpfcheninfektion, zeitlich und räumlich an den Hustenstoß eines tröpfchenverstreuenden Phthisikers geknüpft. Wenn bacillenhaltige Tröpfchen den Gesunden aus nächster Nähe

<sup>1</sup> Vgl. auch B. Lange: Festschrift Hohenlychen.

treffen, während der Gesunde einatmet, so gelangen sie zum Teil auf die Schleimhäute der oberen Luft- und Verdauungswege und können von hier aus infizieren. Die Tröpfcheninfektion steht in diesem Fall auf einer Stufe mit der Kontaktinfektion, die, wie wir besonders aus den pathologisch-anatomischen Befunden wissen, in ihrer Bedeutung erheblich hinter der direkten aerogenen Lungeninfektion zurücktritt. Ob Hustentröpfchen gelegentlich auch auf diesem Wege gefährlich werden können, ist nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse zweifelhaft, viele Erfahrungen sprechen dagegen. Solange nicht neue Beobachtungen vorliegen, welche ein öfteres Eindringen von frischen Hustentröpfchen in die Lungen wahrscheinlich machen, und hierdurch eine größere praktische Bedeutung auch für die Tröpfcheninfektion erweisen, müssen wir annehmen, daß die wichtigste, weil gefährlichste und häufigste Ansteckung des Menschen mit Tuberkelbacillen, nämlich die der Lungen, in der Hauptsache durch Einatmen bacillenhaltigen Staubes zustande kommt.

## **2. Tröpfchen- und Staubinfektion bei den akuten Infektionskrankheiten.**

Die Bedingungen der Ansteckung auf dem Luftwege sind, wie ich hoffe gezeigt zu haben, für die Tuberkulose so gründlich untersucht worden, daß wir uns über die Verhältnisse in der Praxis ein einigermaßen zuverlässiges Urteil bilden können. Leider wissen wir über die einschlägigen Fragen bei den akuten Infektionskrankheiten nur sehr wenig. Allerdings werden oft mit großer Kühnheit Behauptungen aufgestellt über bestimmte angeblich vorherrschende Arten der Verbreitung bei dieser oder jener Krankheit. In neuerer Zeit ist man besonders geneigt, für verschiedene Infektionskrankheiten die Bedeutung der Tröpfcheninfektion sehr hoch einzuschätzen. Eine genauere Prüfung des Sachverhaltes läßt aber, wie die nachstehenden Ausführungen zeigen sollen, hinreichend erkennen, daß unsere Erfahrungen bis heute noch keineswegs ermöglichen, die für die meisten akuten Infektionskrankheiten in Betracht kommenden verschiedenen Übertragungsarten in ihrer Bedeutung auch nur annähernd gegeneinander abzugrenzen. Dieser Mangel ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß man vielfach für die Ansteckungsverhütung in der Praxis die Frage nach den näheren Umständen der Infektion als nicht besonders wichtig ansieht und deshalb ihrem Studium nicht das wünschenswerte Interesse entgegenbringt. Daß ein solches Verhalten ganz unberechtigt ist, bedarf kaum eines besonderen Beweises. Mit Recht ist von Flügge und seinen Schülern betont worden, von welcher praktischen Wichtigkeit selbst die Entscheidung darüber ist, ob dem Menschen unter natürlichen Bedingungen mehr von Tröpfchen oder von infektiösen Staubteilchen Gefahr droht. In der Hauptsache sind aber an der Dürftigkeit der vorhandenen klinischen und experimentellen Unterlagen die großen Schwierigkeiten schuld, die einer exakten Prüfung der uns hier interessierenden Fragen entgegenstehen.

Wenn unsklinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen auch im allgemeinen über die erste Lokalisation des Krankheitsprozesses und die erste Ansiedlung des Erregers sehr bedeutsame Anhaltspunkte geben, so kann aus diesen Erfahrungen doch ein Urteil über die Wege, auf denen der Erreger an die Eintrittspforte gelangt, gewöhnlich nicht abgeleitet werden, es muß häufig

unentschieden bleiben, ob Berührungen oder infizierte Nahrungsmittel oder Einatmung die Ansteckung veranlaßt hat, und ganz im Dunkeln bleibt die Frage, ob mit der Einatmung in den Körper gelangende Erreger dabei in Tröpfchen oder als Staub inhaliert wurden. Mehr erfahren wir schon aus epidemiologischen Feststellungen, bei den akuten Infektionskrankheiten jedenfalls viel eher als bei der Tuberkulose, da bei ihnen ja wegen des relativ kurzen Intervalls zwischen Ansteckung und Erkrankung nicht nur der Ansteckungstermin, sondern auch die näheren Umstände der Ansteckung nachträglich leichter festzustellen sind. Epidemiologische Ermittlungen werden freilich bei vielen Infektionskrankheiten wieder dadurch erschwert, daß Ansteckungen häufig gar nicht von nachweislich Kranken, sondern von abortiven Fällen (Pocken, Poliomyelitis) oder gar von gesunden Keimträgern (Meningokokken-Diphtheriebacillenträgern, Virusträgern bei Poliomyelitis) ausgehen.

Auch experimentell-hygienische Beobachtungen können bis zu einem gewissen Grade auf die Art der Übertragung der einzelnen Infektionskrankheiten Schlüsse zulassen, bei den experimentellen Untersuchungen macht es sich allerdings empfindlich bemerkbar, daß wir bei den meisten in Betracht kommenden menschlichen Infektionskrankheiten die Erreger auf Versuchstiere nicht übertragen können, hierdurch ist bei diesen Krankheiten im Gegensatz zur Tuberkulose eine exakte vergleichende Prüfung der Wirkung des Erregers von den verschiedenen natürlichen Eingangspforten aus und deshalb auch eine vergleichende Prüfung der verschiedenen praktisch wichtigen Übertragungsarten sehr erschwert. Ferner erhalten wir beim Fehlen tierexperimenteller Beobachtungen auch keinen Aufschluß über etwaige Schädigungen der Virulenz, veranlaßt durch Übergehen der Erreger in trockenen Staub. Vollends wird für Krankheiten, deren Erreger unbekannt ist, das experimentelle Studium der Verbreitungsweise erheblich gehemmt.

Ein Versuch, aus den bis heute vorliegenden epidemiologischen und hygienisch-experimentellen Erfahrungen über die Bedeutung der aerogenen Infektion durch Tröpfchen und durch Staub bei den akuten Infektionskrankheiten ein Urteil zu gewinnen, geht zweckmäßig von derjenigen Art der Übertragung aus, die auch von Flügge als der wichtigste und betretendste Transportweg bezeichnet wird, der Infektion durch Berührungen. Es kann wohl heute kaum noch zweifelhaft sein, daß die Erreger des Typhus, der Ruhr und der Cholera vorwiegend durch Kontakte und in zweiter Linie durch infiziertes Wasser oder Nahrungsmittel verbreitet werden. Es geht dies in der Hauptsache aus folgenden Erfahrungen hervor: In vielen Fällen läßt sich ein Zusammenhang zwischen Erkrankung und einer Kontaktinfektion nachweisen oder ein solcher Zusammenhang ist doch mindestens nach den angestellten Erhebungen oft sehr wahrscheinlich. Krankheitsfälle, für deren Entstehung Kontaktinfektionen bzw. Nahrungsmittel- oder Wasserinfektionen ausgeschlossen werden können, werden so gut wie nie beobachtet, und endlich gelingt es, der Verbreitung der genannten Krankheiten verhältnismäßig leicht dadurch Herr zu werden, daß man die unmittelbare Berührung des Kranken mit dem Gesunden verhindert. Trotzdem kann natürlich die Möglichkeit aerogener Infektionen, z. B. durch Staubeinatmung mindestens für Typhus und Ruhr nicht ganz abgestritten werden, eine solche Verbreitung spielt aber offenbar in der Praxis keine besonders beachtenswerte Rolle.

Den eben genannten Krankheiten wären diejenigen gegenüber zu stellen, bei denen erfahrungsgemäß Ansteckungen auch ohne vorausgehende Berührungen häufiger vorkommen. Dazu gehören: die Influenza, die epidemische Genickstarre, die Poliomyelitis, Keuchhusten, Diphtherie, Masern, Scharlach, Pocken und Lungenpest. Es spricht nichts dagegen, auch für diese Krankheiten die Übertragung durch Kontakte als eine praktisch sehr wichtige Verbreitungsweise anzunehmen, die Leichtigkeit aber, mit der sich, eine Empfänglichkeit der Menschen vorausgesetzt, die meisten dieser Krankheiten verbreiten, und zwar auch in hygienisch gut erzogenen Bevölkerungsschichten und in geräumigen Wohnungen, und ferner die Schwierigkeit, solcher Ansteckungen durch unsere üblichen prophylaktischen Maßnahmen Herr zu werden, weisen doch eindringlich auf das häufige Betretenwerden eines anderen Infektionsweges hin, nämlich der Einatmung der Erreger mit der Luft in Tröpfchen oder in Staub.

Eine auch nur einigermaßen genaue Abgrenzung der Luftinfektion von den Ansteckungen durch Berührungen ist für die einzelnen Infektionskrankheiten natürlich nicht möglich. Erst recht schwierig wird die Abschätzung der Bedeutung der Tröpfcheninfektion von der Staubinfektion. Berücksichtigen wir die Hindernisse, welche exakten Forschungen über die Verbreitung bei den meisten akuten Infektionskrankheiten entgegenstehen, dürfen wir von den bis heute vorliegenden Erfahrungen kaum mehr als eine grobe Orientierung in dieser Richtung erwarten.

Prüfen wir zunächst, ähnlich wie dies für die Tuberkulose geschehen ist, die in den Infektionsquellen gelegenen Voraussetzungen für Ansteckungen auf dem Luftwege. Bei der Besprechung der allgemeinen Bedingungen der Staub- und der Tröpfcheninfektion konnte gezeigt werden, daß die frischen Sekrettröpfchen während des Hustenstoßes die sogenannte Tröpfcheninfektion veranlassen, nach dem Trocknen aber auch für die Verbreitung der Erreger im Staub wesentlich mit in Betracht kommen, daß für die Staubinfektion die getrockneten keimhaltigen Sekrete der Nase, der Mundhöhle, des Nasenrachenraumes, der Luftröhre und der tieferen Lungenabschnitte eine sehr wichtige Infektionsquelle darstellen. Gewiß kann neben diesen Sekreten bei einer Reihe von Infektionskrankheiten noch diese oder jene andere Infektionsquelle für die aerogene Verbreitung von Keimen im besonderen in Staubform in Betracht kommen, z. B. der Eiter bei Scharlachotitiden, die Pusteln der äußeren Haut bei den Pocken, die Hautschuppen bei den akuten Exanthemen<sup>1</sup>, die Darmentleerungen bei der Poliomyelitis, ich möchte aber glauben, daß die in die Außenwelt gelangenden Sekrete der oberen Luftwege doch die bei weitem wichtigste Quelle für Staubinfektionen wie auch für jede andere Art der Ansteckung darstellen. Für diese Anschauung scheint mir neben allgemeinen Erwägungen (vgl. im besonderen die experimentellen Beobachtungen, S. 251—256) vor allem der Umstand zu sprechen, daß nach epidemiologischen Erfahrungen bei einer Reihe von Krankheiten (Masern, Scharlach, Keuchhusten, Pocken) gerade im frühesten Stadium der Krankheit, wo die infektiösen Schleimhautaffektionen der oberen Luftwege noch oft die einzigen nachweisbaren Krankheitssymptome bilden, ganz besonders leicht Ansteckungen vermittelt werden,

<sup>1</sup> Die Infektiosität der Hautschuppen Scharlachkranker ist nach den neuesten Untersuchungen von Deicher sehr zweifelhaft.

während die Kontagiosität mit dem Abklingen dieser katarrhalischen Erscheinungen vielfach zurückgeht.

Bei den wichtigsten akuten Infektionskrankheiten sind nun in der Tat die Erreger in den Sekreten des Nasenrachenraumes, ja bei vielen Krankheiten in den Schleimhautabsonderungen des ganzen oberen Respirationstractus, zum Teil auch in den Lungen nachgewiesen worden.

Die Diphtheriebacillen finden sich reichlich auf den erkrankten Tonsillen, ferner auf der Schleimhaut von Nase, Kehlkopf, Luftröhre, wenn es sich um eine diphtherische Erkrankung dieser Organe handelt. Auch die Scharlachstreptokokken, nach den neuesten Forschungen von Dochez und Dick die Erreger des Scharlachs, sind nach Dochez und Sherman, Dick und Dick, Bliß, Bristol, Chen, Friedemann und Deicher, Moody und Irons u. a. in beinahe 100% aller Scharlachfälle auf den Tonsillen nachgewiesen und kommen hier auch zur Vermehrung. Ferner finden wir den Nasenrachenraum als erste Ansiedlungsstelle der Genickstarreerreger bei Kranken und besonders reichlich bei Kokkenträgern (Kutscher, v. Lingelsheim, Ostermann u. a.). Influenza- und Keuchhustenbacillen sind nachgewiesenermaßen reichlich in den Sekreten der oberen Luftwege vorhanden, auch für das Poliomyelitis-Virus dürfen wir dies annehmen mit Rücksicht auf die Beteiligung der oberen Luftwege zu Beginn der Erkrankung (Schnupfen, Angina, Bronchitis), im Hinblick auf den Nachweis des Virus in den Tonsillen und der Pharynxschleimhaut an Poliomyelitis gestorbener Kinder (Landsteiner, Levaditi und Pastia, Thomsen, Flexner und Clark), den Nachweis in den Schleimhäuten der Nase und des Mundes (Flexner und Clark), ferner, wenn auch mit sehr wechselndem Erfolg, im Spülwasser vom Nasenrachenraum Kranker und gesunder Virusträger (Kling, Wernstedt und Pettersson, Flexner, Clark und Fraser), endlich in der Schleimhaut und dem Sekret des Nasenrachenraums intracerebral oder peritoneal infizierter Affen (Flexner und Lewis, Osgood und Lucas, Leiner und v. Wiesener, Levaditi und Danulesco, Thomsen)<sup>1</sup>. Was die Pocken betrifft, so konnte Paschen (I u. 2) im ersten Krankheitsstadium seine Elementarkörperchen im Rachen nachweisen. Friedemann und Gins ist es gelungen, das Pockenvirus in Schleimhautaffektionen der Mundrachenhöhle, des Kehlkopfes und der Trachea nachzuweisen und damit die schon von Pfeiffer, später auch von Flüge u. a. ausgesprochene Vermutung der Ausscheidung der Erreger von dem Respirationstractus aus eine sichere Grundlage zu geben. Ebenso ist das Masernvirus höchstwahrscheinlich in den Sekreten der katarrhalisch erkrankten Nasenschleimhaut des Rachens und der Bronchien enthalten. Sicher können wir allerdings hierüber nichts aussagen. Die Versuche von Anderson und Goldberger, denen mit diesen Sekreten eine Übertragung der Masern auf Affen gelang, konnten von neueren Nachuntersuchern in Amerika nicht bestätigt werden (Näheres bei Zeiß, H. Schmidt). Bei der Lungenpest sind die Erreger massenhaft in den pneumonischen Lungenabschnitten enthalten und werden mit dem Sputum nach außen befördert<sup>2</sup>.

Bei den aufgeführten Krankheiten müssen also mit den Sekreten der

<sup>1</sup> Die einschlägige Poliomyelitis-Literatur bei O. Thomsen und E. Müller.

<sup>2</sup> Vgl. auch die neuesten Untersuchungsergebnisse von v. Jettmar (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107) und die dort gegebene Literaturübersicht.

Mundhöhle und des Respirationstractus die spezifischen Erreger in mehr oder weniger großer Menge in die Außenwelt gelangen. Ein gleiches gilt offenbar für gesunde Bacillenträger. Wie weit muß man nun für die einzelnen Krankheiten eine Verstreuung dieser Sekrete in Tröpfchenform annehmen?

Chiewitz und Meyer ließen von keuchhustenkranken Kindern geeignete Nährbodenplatten behusten, die 10 cm vom Munde der Kinder entfernt waren. Es gelang ihnen auf diese Weise vielfach die Keuchhustenbacillen nachzuweisen, besonders oft im katarrhalischen Stadium, offenbar deshalb, weil zu dieser Zeit eine besonders reichliche Tröpfchenverstreuung seitens der Kranken stattfindet. Mit der gleichen Methode gelang Loewenthal während der Grippeepidemie 1918 der Nachweis von Influenzabacillen auf Hustenplatten. Im Oktober des Jahres fand er von 20 Grippekranken 8 tröpfchenpositive. Der Anteil der positiven Resultate wäre wahrscheinlich erheblich größer gewesen, wenn die Kranken nicht auf Aufforderung, sondern spontan die vorgehaltenen Platten behustet hätten. Seitdem ist mehrfach die Verstreuung von Influenzabacillen beim Husten durch die Plattenmethode nachgewiesen worden (Fromme, Seligmann und Wolff, Levinthal u. a.). Levinthal konnte zeigen, daß die Verwendung von Sputumaussaat und Hustenplatten nebeneinander die positive Ausbeute um etwa 30% erhöht. Hiernach ist die Verstreuung der Erreger in Hustentröpfchen für den Keuchhusten und auch für die Influenza sichergestellt. Es wird hierbei angenommen, daß der Influenzabacillus in der Tat als der Erreger der Grippe anzusehen ist, die Frage ist bekanntlich auch heute noch nicht ganz geklärt.

Für die Lungenpest ist durch die experimentellen Untersuchungen von Strong und Teague, Toyodo und Yasuda bewiesen, daß die Kranken beim Husten und Schleimauswerfen reichlich Pestbacillen verstreuen.

Die Möglichkeit einer Tröpfchenverstreuung besteht, wie im besonderen aus den Untersuchungen von Laschtschenko, Koeniger und Strauß hervorgeht, nun auch für solche Infektionskrankheiten, bei denen lediglich entzündliche Prozesse der Nasen-, Mund- und Nasenrachenraum-Schleimhaut vorliegen. Hier kommen zum Teil beim Husten, aber auch beim Sprechen und Niesen die Erreger in der Hauptsache in Mundtröpfchen zur Verstreuung. Auf die Möglichkeit einer Verbreitung von Streptokokken und Diphtheriebacillen von erkrankten Tonsillen durch Sprechtröpfchen ist schon von Ziesché und Koeniger hingewiesen worden. Für die Lepra war schon im Jahre 1898 durch Schäffer der Beweis geliefert, daß Lepröse mit starken Schleimhautaffektionen des Mundes und der Nase beim Sprechen sehr zahlreiche Bacillen im Mundtröpfchen ausschleudern. Diese reichliche Verspritzung war nach Schäffer allerdings durch die Schwellung von Lippen und Zunge und die hierdurch erschwerte Artikulation sowie durch den gesteigerten Speichelfluß bedingt. Auch Strauß weist auf die Bedeutung der vermehrten Speichelsekretion für das Zustandekommen von Sprechtröpfchen hin, bei normalem Speichelgehalt des Mundes fand er eine deutlich geringere Tröpfchenverstreuung als wenn er vor den Sprechversuchen, z. B. durch Ausspülen des Mundes mit einer Prodigiosuskultur die Speichelsekretion künstlich gesteigert hatte. Aus den Experimenten von Strauß (1) an Kranken mit Diphtherie, Angina Vincenti, verschiedenen katarrhalischen Erkrankungen des Rachens und an Diphtheriebacillenträgern geht gleichzeitig hervor, daß die Infektionsgefahr der ausgeschiedenen

Tröpfchen augenscheinlich wesentlich an die Anwesenheit der pathogenen Erreger in nicht allzu geringer Menge in der Mundflüssigkeit geknüpft ist. Von 8 untersuchten Diphtheriefällen mit stark positivem Tonsillenbefund hatten nach Strauß nur 2 und auch diese nur vorübergehend in der Mundhöhle Diphtheriebacillen. Dementsprechend fanden sich in einer Reihe von Versuchen trotz positiven Befundes der Tonsillen bei Kranken und Bacillenträgern in den produzierten Sprechtröpfchen keine Diphtheriebacillen. Neuerdings fanden Jellenigg (1), Hamburger und Haidvogel bei Diphtheriebacillenträgern gelegentlich Diphtheriebacillen in Mundtröpfchen. Die letztgenannten Autoren untersuchten auch die Neströpfchen bei 2 Fällen von Nasendiphtherie mit Hilfe des „Hustenspiegels“. Die Ergebnisse waren negativ. Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen kann man nur sagen, daß eine Verstreuung bacillenhaltiger Sprechtröpfchen bei Diphtheriekranken bzw. Bacillenträgern gelegentlich unzweifelhaft vorkommt. Nach den Untersuchungen von Teague scheint es, als ob die Ausbeute bacillenpositiver Tröpfchen beim Husten größer ist als beim Sprechen. Teague fand unter 43 Fällen 28mal Diphtheriebacillen auf Hustenplatten<sup>1</sup>. Die Verstreuungsverhältnisse bei der Diphtherie sind noch keineswegs geklärt. Im besonderen wären die näheren Bedingungen der Verstreuung noch weiter zu erforschen. Sehr wichtig ist die Frage, von welchen Momenten es abhängt, inwieweit Bacillenträger durch Verstreuung von Bacillen beim Husten und Sprechen für ihre Umgebung gefährlich werden können.

Für die hämolytischen Streptokokken, die neuerdings als Scharlacherreger angesprochen werden, ist durch Untersuchungen von Reich und Teichmann der Beweis geliefert, daß sie von Scharlachkranken und Rekonvaleszenten mit Hustenstößen verstreut werden. Die Autoren ließen Blutagarplatten durch Scharlachkranke anhusten; sie konnten in der ersten bis zweiten Krankheitswoche in über 60% ihrer Fälle eine Ausstreuung, und zwar zum Teil recht erheblicher Mengen hämolytischer Streptokokken feststellen.

Bei Meningokokkenträgern mit Pharyngitis konnte Ostermann durch Kultur und Objektträgerversuch eine reichliche Kokkenverstreuung in Hustentröpfchen nachweisen.

Berücksichtigen wir diese Ergebnisse beim Keuchhusten, der Influenza und der Lungenpest und die bei der Lungenschwindsucht erhobenen Befunde, so muß als höchst wahrscheinlich angenommen werden, daß auch bei anderen Krankheiten, die mit katarrhalischen Schleimhautprozessen der oberen Luftwege einhergehen, und bei denen in dem Sekret der Schleimhäute die Erreger enthalten sind, also bei den Pocken, bei den Masern und wohl auch bei der Poliomyelitis eine Verstreuung infektiöser Tröpfchen beim Sprechen, Niesen, besonders aber beim Husten stattfindet. Wünschenswert wäre natürlich auch für diese Krankheiten der Nachweis des Virus in den ausgeschiedenen Tröpfchen selbst, vor allem um über die quantitativen Verhältnisse eine Vorstellung zu bekommen. Bei Unkenntnis des spezifischen Erregers sind solche Untersuchungen natürlich sehr schwierig, wenn auch nicht von vornherein aussichtslos.

Mit der Verstreuung der Erreger in Tröpfchen ist nun, wie aus den oben erörterten allgemeinen Bedingungen der Tröpfchenverstreuung zu schließen ist, die Voraussetzung auch für eine Einatmung der frischen Excrettröpfchen und damit für eine Tröpfcheninfektion im Sinne Flüggés

<sup>1</sup> Die Zahl der Kolonien war allerdings in der Regel gering.

gegeben. Bei den akuten Infektionskrankheiten werden wir die Tröpfcheninfektionsgefahr deshalb ernstlich zu beachten haben, weil offenbar im Gegensatz zur Tuberkulose der Infektionserfolg nicht wesentlich von dem Eindringen der Bacillen in die Lungen abhängt, sondern die Schleimhaut der oberen Atemwege, im besonderen wohl der Nasenrachenraum bei den hier in Frage stehenden Krankheiten als einzige oder doch wichtigste Eintrittspforte für die Infektion angesehen werden muß. Dies schließen wir aus der hervorstechenden Beteiligung der oberen Respirationswege zu Beginn der Krankheit (Angina bei Scharlach und Diphtherie, Tracheobronchitis und Schnupfen im Beginn der Masern und der Influenza), ferner aus dem reichlichen Vorkommen der spezifischen Erreger im Sekret dieser Schleimhäute (vgl. S. 277). Bei einzelnen Krankheiten konnte auch experimentell durch Versuche am Menschen oder an Tieren der Nasenrachenraum als Eintrittspforte für die Infektion aufgedeckt werden. So haben Dick und Dick beim Menschen mit dem Scharlachstreptokokkus von den Tonsillen aus Scharlach erzeugen können. Die Infektion mit dem Poliomyelitisvirus ist Flexner, Leiner und v. Wiesener u. a.<sup>1</sup> vom Nasenrachenraum aus bei Affen mehrfach gelungen. Wie hoch die Empfänglichkeit der verschiedenen überhaupt als Eintrittspforte in Betracht kommenden Schleimhautgebiete für die Infektion ist, welche Mengen der Erreger von den verschiedenen Eintrittspforten aus wirksam werden, können wir leider für die meisten Krankheiten in Ermangelung geeigneter Tierversuche nicht entscheiden. Für die Pest, wo mit Erfolg zur Beurteilung der Frage das Tierexperiment herangezogen werden kann, liegen, soviel ich sehe, exakte vergleichende experimentelle Untersuchungen nicht vor. Auf Grund der bisherigen Infektionsversuche mit ungenauen Erregermengen muß an eine sehr hohe Empfänglichkeit aller Schleimhäute wie auch der äußeren Haut und der Lungen für die Pestinfektion gedacht werden. Die Pestpneumonie wird bekanntlich von vielen Autoren auf primäre Infektion der Lungen<sup>2</sup> zurückgeführt. Zugunsten dieser Auffassung spricht auch eine kürzlich von v. Jettmar mitgeteilte Beobachtung. v. Jettmar hatte Gelegenheit, die Lungen eines Mannes zu untersuchen, welcher bereits am ersten Krankheitstage durch Selbstmord den Tod fand. In den Lungen fanden sich bereits ausgedehnte spezifische Entzündungsprozesse, in denen Pestbacillen nachgewiesen werden konnten.

Wir müssen für diejenigen akuten Infektionskrankheiten, die mit Bronchitis einhergehen (Masern, Influenza, Keuchhusten, Poliomyelitis, Pocken, Lungenpest) die Gefahr der Tröpfcheninfektion nach dem oben Gesagten gewiß hoch einschätzen; sie ist vielleicht höher als bei Diphtherie, Scharlach und Genickstarre, aber mit der Reichlichkeit der katarrhalischen Ausscheidung des Kranken wächst natürlich auch die Gefahr der Kontaktinfektion. Bei starkem Schnupfen, Niesen, krampfhaftem Husten ist es auch dem hygienisch erzogenen Kranken unmöglich, Hände, Bett, Taschentuch und Kleidung von den Sekreten frei zu halten. Damit sind Ansteckungen auch durch Berührungen Tür und Tor geöffnet.

In mancher Beziehung leichter erscheint auf den ersten Blick die Abgrenzung der Tröpfcheninfektion gegen die Staubinfektion. Wie schon erwähnt, können Staubinfektionen nur durch solche Erreger ver-

<sup>1</sup> Literatur siehe Thomsen und E. Müller.

<sup>2</sup> Über die hieraus auf den vorherrschenden Infektionsmodus zu ziehenden Schlußfolgerungen siehe S. 287.



anlaßt werden, die eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen besitzen. Ist eine höhere Widerstandsfähigkeit gegen Trocknen für bestimmte Bakterien nachgewiesen, müssen diese wohl auch ohne weiteres als verstäubbar gelten, da für die Bakterien mit ihrer sehr geringen Größe und dem geringen spezifischen Gewicht die gleichen Gesetze gelten wie für feinste organische und anorganische leblose Staubteilchen. Nun hängt die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknen, wie besonders Ficker (2) in gründlichen Untersuchungen hat zeigen können, sehr wesentlich von einer Reihe von Faktoren ab, im besonderen von Art und Dichte des Mediums, in dem die Keime antrocknen, von ihrer Menge, von der während des Trocknens herrschenden Temperatur, Feuchtigkeit, Bewegung der Luft und von der Belichtung. Hieraus erklären sich die außerordentlichen Abweichungen in den Ergebnissen solcher Resistenzprüfungen im Laboratoriumsversuch. Ganz besonderen Wert werden wir denjenigen experimentellen Untersuchungen beizulegen haben, welche die Lebensbedingungen verschiedener pathogener Keime beim Trocknen der Erreger in den natürlichen Sekreten und in dünner Schicht geprüft haben.

Die hohe Widerstandsfähigkeit des Pockenvirus gegen Austrocknung ist bekannt. Eingetrockneter Eiter von Variolaeflorescenzen erwies sich bei Verimpfung nach Jahren noch als wirksam (Paschen). An Kalkbewürfen angetrocknetes Vaccinevirus bewahrte seine Wirksamkeit noch bis zu 6 Monaten (Huguenin). Gins konnte im Schorf der Pockenpusteln das Virus mehrere Wochen lang nachweisen. Nicht unwesentlich geringer, als den obigen Angaben entspricht, dürfte allerdings die Lebensfähigkeit des Pockenvirus sein, das in sehr dünner Schicht z. B. in Tröpfchen auf Kleidung, Wäsche usw. antrocknet. Aus der recht beträchtlichen Widerstandsfähigkeit des Pockenvirus gegen Austrocknen folgt ohne weiteres, daß, ähnlich wie bei der Tuberkulose, Ansteckungen auch ohne unmittelbaren Verkehr mit dem Kranken durch vom Kranken infizierte Gegenstände über weite Strecken hin zustande kommen können, hauptsächlich wohl dadurch, daß bei der Reinigung infizierter Kleider oder Betten infektiöser Staub eingeatmet wird. Eine Reihe von Beobachtungen über Ansteckungen in der Praxis, die augenscheinlich auf einen derartigen Infektionsmodus hindeuten, sind aber doch wohl auf unmittelbare Berührung mit Kranken zu beziehen, worauf Gins neuerdings mit Recht hinweist. Wenn die Infektionsquelle so oft unbekannt bleibt, hängt dies zum Teil sicher mit der Unkenntnis der Ärzte über die Pockenerkrankung, besonders ihre Frühsymptome, zusammen. Die Widerstandsfähigkeit des Poliomyelitisvirus gegen Austrocknen beträgt nach Levaditi und Landsteiner 24 Tage, nach Roemer und Joseph sogar 28 Tage. Diese Ergebnisse beziehen sich aber auf ein getrocknetes virushaltiges Rückenmark und dürfen nicht ohne weiteres auf getrocknete Sekrete des Nasenrachenraumes übertragen werden. Für eine ziemlich hohe Widerstandsfähigkeit des Virus gegen Austrocknen auch unter natürlichen Bedingungen scheinen mir aber auch die Versuche von Howard und Clark zu sprechen, welche ergaben, daß das Virus mehrere Tage auf der Körperoberfläche von Fliegen in aktivem Zustande weiterverschleppt werden kann, ferner die Experimente von Neustätter und Thro, die aktives Virus im Staub von Räumen nachwiesen, in denen Poliomyelitiskranke lagen, endlich die Versuche von Jefferson, der in einem von Kranken benutzten Taschentuch und einer Handarbeit virulentes Virus fand. Die Versuche bedürfen allerdings noch der Nachprüfung.

Die menschenpathogenen Streptokokken gelten seit lange als außerordentlich resistent gegen Austrocknung. Nach Haegler halten sich, an Mull angetrocknet, Erysipel-Streptokokken 14—36 Tage lebensfähig, an Seidenfäden angetrocknet bis zu 52 Tagen. Nach Kurth sind rasch lufttrocken gemachte Streptokokken 5—6 Wochen haltbar. Nach Lingelsheim (2) sind im Blut und Eiter angetrocknete Streptokokken viel resistenter als z. B. Agarkulturen, nach Germano (2) hielten sich Streptokokken in trockenen Staubgemengen mehrere Wochen lebensfähig. Kirstein (2) fand eine Lebensdauer von in feinsten Tröpfchen verspritzten Streptokokken von 10 Tagen. Die neuesten Untersuchungen von v. Jettmar über die Vitalität der Scharlachstreptokokken, welche mit Rachenschleim an Tampons angetrocknet waren, ergaben, daß die überwiegende Mehrzahl der Proben noch nach über 6 Monaten lebensfähige, virulente und toxinbildende Streptokokken enthielt. Die in dünner Schicht an Watte angetrockneten Scharlachstreptokokken wurden ferner auch durch tagelange Einwirkung direkter Sonnenstrahlen und andere atmosphärische Einflüsse nicht vernichtet. Die Haltbarkeit der Streptokokken im Staube und in der Luft von Räumen, in denen Scharlachkranke untergebracht waren, ist durch die Untersuchungen von Tunicliff, Vas und Friedemann und Deicher einwandfrei bewiesen worden. Wie Friedemann und Deicher mit Recht hervorheben, entspricht die festgestellte hohe Widerstandsfähigkeit der Streptokokken durchaus den epidemiologischen Beobachtungen beim Scharlach, welche auf eine nicht geringe Bedeutung indirekter Ansteckungen durch infizierte leblose Gegenstände und auf ein Haften des Virus im Raum hinweisen. Übrigens sind auch Pneumokokken, wie wir aus Untersuchungen von Germano (2) u. a. (Literatur bei Neufeld und Haendel) wissen, ziemlich widerstandsfähig gegen Trocknung. Darauf weisen auch neuere Beobachtungen einiger amerikanischer Autoren hin, die im Staub von Pneumoniekrankenräumen Pneumokokken nachweisen konnten (Stillman u. a.).

Diphtheriebacillen sind, in diphtherischer Membran eingeschlossen, sehr lange lebensfähig. Löffler fand in trockenen Membranstückchen die Bacillen noch nach 14 Wochen, Park und Beebe nach 17 Wochen, Roux und Yersin in getrockneter im Dunkeln aufbewahrter Membran sogar noch nach 5 Monaten vermehrungsfähig. An Seidenfäden angetrocknete Kulturbacillen fand Abel bis zu 86 Tagen lebend. Sehr viel geringer ist die Widerstandsfähigkeit minimaler auf irgendeiner Unterlage in dünner Schicht angetrockneter Bacillenmengen. Germano (1) stellte eine Haltbarkeit der Diphtheriebacillen in trockenem Staub von 16—60 Tagen fest, Kirstein (2) sah die Bacillen bei Verspritzung in kleinsten Tröpfchen sogar schon 24—48 Stunden nach dem An-trocknen zugrunde gehen. Dold und Chen Yühsiang fanden frisch gezüchtete Diphtheriebacillen in Aufschwemmungen von verdünnter Bouillon an Papiergeld angetrocknet 96—120 Stunden lebensfähig. Thurn fand auf Objektträgern angetrocknete Diphtheriebacillen, die bei gewöhnlicher Zimmertemperatur unter Glas aufbewahrt und dem zerstreuten Tageslicht ausgesetzt waren, nach 24 Stunden noch lebensfähig, nach 5 Tagen nicht mehr. Recht wichtig erscheinen vom Gesichtspunkte der Weiterverbreitung der Diphtherie im Staub die Untersuchungen von M. van Riemsdijk, weil sie unter Bedingungen angestellt sind, die fast ganz den natürlichen Verhältnissen entsprechen. van Riemsdijk fand, daß bereits nach 24stündigem Trocknen an Diphtherietupfern die Bacillen zu

einem nicht beträchtlichen Teil abgestorben waren. Die über das Diphtheriegift vorliegenden Beobachtungen (M. Neißer und Gins) sprechen nicht gerade dafür, daß die Diphtheriebacillen durch längeres Trocknen ihre Virulenz verlieren.

Der Pestbacillus verträgt auch intensives Trocknen gut, nur wenn dieses Trocknen längere Zeit fortgesetzt wird, sterben die Bakterien ab. Die bis 1898 vorliegenden Ergebnisse von Austrocknungsversuchen an Pestbacillen (Kitasato, Wilm, Abel, de Giaxa, der deutschen Pestkommission, Germano) sind bei Ficker in einer Tabelle übersichtlich zusammengestellt (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 29, S. 11). Besonders wichtig sind die Versuche der deutschen Kommission mit dem verschiedenartigsten Infektionsmaterial, Aufschwemmungen von Reinkulturen und Pestorganen, mit Sputum von Pestpneumonikern, Peritonealexsudat u. a. Das Material wurde an den verschiedensten Objekten, Glassplittern, sterilen Seidenfäden, Filtrierpapierstückchen, Proben von Wolle, Seide, Leinwand, Gaze und an steriler Erde angetrocknet. Bei einer Temperatur von 29—31° C betrug die längste beobachtete Lebensdauer der Pestbacillen auf sterilen Woll-, Seide- und Gazestückchen 6 Tage, an Seidenfäden 5 Tage, an Filtrierpapier und Glassplittern 2 Tage. In angetrocknetem Buboneneiter waren bei Wollstückchen nach 24 Stunden, bei Glassplittern nach 6 Stunden die Pestbacillen abgestorben. Gotschlich<sup>1</sup> fand in dem an kleinen Läppchen von Baumwollstoff angetrockneten Sputum eines Falles von Lungenpest sogar nach 1 Monat lebende virulente Pestbacillen. Neuere Versuche von v. Jettmar (2) ergaben, daß weder eine intensive Fixierung in der Flamme noch eine kurze mit Alkohol und nachfolgende Abflammung die Pestbacillen sicher abtöten.

Die Meningokokken sind außerordentlich empfindlich gegen Austrocknen, wie übereinstimmend von allen Untersuchern, welche echte Weichselbaumische Diplokokken zu ihren Untersuchungen benutzt haben, hervorgehoben wird (Kutscher). In Bestätigung früherer Versuche von Albrecht und Ghon fanden Bettencourt und França Meningokokken an Glas angetrocknet, nur wenige Stunden, niemals länger als 24 Stunden lebensfähig. Nach v. Lingelsheim (2) erlischt die Lebensfähigkeit sogar in dem Augenblick, wo eine vollkommene Antrocknung der in Kochsalzlösung (!) suspendierten Meningokokken an Glasperlen stattgefunden hat. Ähnliche Resultate hatten Kache und Kutscher. Bei Eintrocknung an porösen Gegenständen wie Baumwollstoff, Leinwandstückchen und Fließpapier halten sich die Meningokokken bei Zimmertemperatur im günstigsten Falle bis zu etwa 10—12 Stunden lebensfähig [Bettencourt und França, v. Lingelsheim (1) und Flügge (3)]. Erfolgt das Eintrocknen in eiweißhaltigen Medien (Eiter, Nasen-Rachensekret) an porösen Gegenständen, so wird die Haltbarkeit der Meningokokken bis etwa zu 2—5 Tagen verlängert. Durch die aufgeführten Untersuchungen können die Ansichten von Jäger und von Germano (3) (hohe Widerstandsfähigkeit der Genickstarreerreger gegen Austrocknung) als widerlegt angesehen werden.

Die geringe Widerstandsfähigkeit der Influenzabacillen gegen Austrocknung konnte schon R. Pfeiffer feststellen. Er fand auf Glas angetrocknete Blutagarkultur bei Zimmertemperatur nicht länger als 8 Stunden lebensfähig. Selbst wenn die Bacillen in einer sehr dicken Blutschicht vom Nährboden

<sup>1</sup> Festschrift Robert Koch, Jena 1903.

eingehüllt waren, blieben sie in trockenem Zustande nicht länger als 20 Stunden lebensfähig. Nach 24 Stunden gingen aus getrocknetem Auswurf von Grippekranken, dessen Aussaat in frischem Zustande zahlreiche Influenzokolonien ergab, nur noch ganz vereinzelt Kolonien der feinen Stäbchen auf, während nach 36—40 Stunden sich alles als steril erwies. Auf Grund dieser Befunde, die in der Folgezeit von Onorato, Fromme, Loewenhardt u. a. bestätigt worden sind, nahm Pfeiffer an, daß die Influenzabacillen in der Hauptsache durch die feuchten Sekrete des Respirationstractus verbreitet werden. Sehr lehrreich sind, weil sie den natürlichen Verhältnissen am meisten entsprechen, besonders neuere Versuche von Loewenhardt, über die Pfeiffer auf der mikrobiologischen Tagung in Jena kurz berichtet hat: wurden Tonsillenabstriche direkt am Krankenbett ausgestrichen, so gelang der Nachweis der Influenzabacillen zu 90%, bei der Verarbeitung zugesandten Materials derselben Form im Laboratorium 4 Stunden nach der Entnahme sank die Ausbeute auf 30%, sie war nach 24 Stunden in allen Fällen negativ. Mit Jochimsen konnte ich diese Beobachtungen bestätigen: Influenzabacillen frisch gewonnener Kulturen, die in sterilem Auswurf an Taschentüchern in dünner Schicht angetrocknet waren, fanden wir nach 24 Stunden in der Regel nicht mehr lebensfähig. Bereits nach zweistündiger Trocknung war ein erheblicher Teil der Influenzabacillen abgestorben.

Für den Keuchhustenbacillus und das Masernvirus liegen genauere experimentelle Beobachtungen über die Widerstandsfähigkeit gegen Trocknung unter natürlichen Bedingungen nicht vor. Nach epidemiologischen Beobachtungen spielen bei den genannten Krankheiten indirekte Übertragungen, z. B. durch infizierte leblose Gegenstände, durch gesunde Personen, an deren Kleidern das Virus haftet, keine wesentliche Rolle, vielmehr geschieht die Übertragung nach allen Erfahrungen beim Keuchhusten fast ausschließlich, bei Masern doch in der Hauptsache von Mensch zu Mensch<sup>1</sup>. Daraus folgt allerdings nur, daß die Widerstandsfähigkeit dieser Erreger gegen Austrocknung keine sehr erhebliche ist, dagegen noch nicht ohne weiteres, wie man vielfach glaubt, daß bei diesen Krankheiten eine Staubinfektion keine Rolle spielt. Auch Staubinfektionen vollziehen sich ja vorzugsweise im unmittelbaren Verkehr von Mensch zu Mensch (vgl. Abschnitt A 2). Man wird die Widerstandsfähigkeit der Keuchhustenbacillen und des Masernvirus vielleicht derjenigen des Influenzabacillus an die Seite stellen können.

Ordnen wir die hier zur Erörterung stehenden Infektionskrankheiten nach der Widerstandsfähigkeit der Erreger gegen Trocknung, so ergeben sich in grob orientierender Übersicht folgende 3 Gruppen (s. Tab. 2):

Die aufgeführten Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen pathogenen Bakterien gegen Trocknen geben uns gewiß wertvolle Anhaltspunkte zur Entscheidung der Frage, inwieweit eine Verbreitung der Erreger auf dem Luftwege in Staubform möglich ist. Für Infektionserreger, welche wie die Scharlachstreptokokken und das Pockenvirus ein sehr weitgehendes Trocknen vertragen ohne abzusterben, bedarf es eigentlich keines besonderen Beweises dafür, daß die Erreger auch in feinstem schwebenden Luftstaub lebensfähig bleiben. Mit Recht wird aber von Neißer betont, daß

<sup>1</sup> Vgl. Jochmann: Lehrbuch der Infektionskrankheiten, ferner M. Klotz und F. Rolly im Handbuch der inneren Medizin von Mohr und Staehelin.

für die meisten Infektionskrankheiten das längere Lebenbleiben des Erregers in angetrockneten Excreten und selbst auch ihr Nachweis im Staub für sich noch nichts über ihre Verstäubbarkeit aussagt. Diese Verstäubbarkeit ist augenscheinlich an einen genügend hohen Grad der Trockenheit geknüpft, der vielleicht bei dem gewöhnlichen Antrocknen keimhaltiger Sekretmassen, z. B. auf Kleidung und Wäsche nur unter gewissen Bedingungen erreicht wird, und es erscheint fraglich, ob das Bacterium, wenn es bei vollständiger Austrocknung des Sekrets mit feinen Teilen des Substrates in die Luft übergeht, auch in diesem Zustand der denkbar feinsten Verteilung noch seine Lebensfähigkeit bewahrt. Neißer selbst hat die Verstäubbarkeit verschiedener Arten pathogener Keime untersucht.

Er sammelte feinsten Staub, sterilisierte diesen, verrieb mit ihm eine Aufschwemmung der zu untersuchenden Bakterien und führte dann den beim Aufschütteln dieses Staubbakteriengemisches entstehenden Staub mit Luftströmen verschiedener Stärke durch eine 80 cm lange Blechröhre hindurch. Hinter der Blechröhre befand sich eine Vorlage, welche die verstäubten Keime abfing und die ihren Nachweis durch das Kulturverfahren gestattete.

Neißer fand nun von pathogenen Arten Milzbrandsporen und Staphylokokken verstäubbar und auffallenderweise auch Meningokokken, dagegen

Tabelle 2. Widerstandsfähigkeit der mit infektiösem Material in dünner Schicht angetrockneten Erreger.

1. Von Wochen bis Monaten	2. Von wenigen Tagen	3. Von wenigen Stunden
Pocken Scharlach	Tuberkulose Diphtherie Lungenpest Poliomyelitis	Influenza Keuchhusten Masern Genickstarre

wurden Pneumokokken, Cholera vibrionen, Pestbacillen, Diphtheriebacillen und Streptokokken in keinem Versuch durch die angewandten schwachen Luftströmungen bis zu 1 cm pro Sekunde lebensfähig in die Vorlage überführt. Neißer (2) schloß aus seinen Versuchen, daß eine Verbreitung durch den schwebenden Zimmerstaub für Diphtheriebacillen, Pestbacillen, Pneumokokken und Streptokokken unmöglich sei. Man hat in der Folgezeit diesen Untersuchungsergebnissen Neißers größte Beachtung geschenkt, ja sogar noch weitere Schlußfolgerungen an sie geknüpft. Wenn schon Bakterien, die gegen Austrocknung so widerstandsfähig waren, wie Streptokokken und Diphtheriebacillen, nicht als verstäubbar angesehen werden durften, so mußte dies erst recht für Influenzabacillen und andere wenig resistente Bakterien zutreffen. Dementsprechend wurde oft mit großer Bestimmtheit behauptet, daß z. B. bei der Influenza, der Genickstarre, der Diphtherie, der Lungenpest, eine Übertragung der Keime in feinstem Staub ausgeschlossen sei [Flügge (5), Gotschlich (2)]. Diphtheriebacillen sollen nach Neißer (2) und Gotschlich (3) nur durch stärkere Luftströmungen verbreitet werden können. Gegen die Neißerschen Ergebnisse lassen sich schon wegen der eigenartigen, den natürlichen Bedingungen des Antrocknens und der Verstäubung nur sehr unvollkommen angepaßten Versuchsanordnung schwerwiegende Bedenken erheben. Diese Bedenken werden im Hinblick auf unsere neuesten

Erfahrungen über die allgemeinen Bedingungen der Verstäubbarkeit pathogener Mikroorganismen im Auswurf usw. (vgl. S. 251 ff.) noch verstärkt. Nach diesen Beobachtungen bedarf es offenbar gar nicht einer besonders intensiven auf die Bakterien schädlich einwirkenden Trocknung der Sekrete, damit aus ihnen feinsten keimhaltiger Staub entsteht. Wer diese neuen experimentellen Erfahrungen würdigt, kann nicht davon überrascht sein, daß selbst Influenzabacillen, mit kleinsten Auswurfmengen an Taschentüchern angetrocknet, beim Schütteln der Tücher lebend in feinen Luftstaub übergehen (B. Lange und Jochimsen). Neuerdings fand ferner Jochimsen<sup>1</sup> unter Anwendung der gleichen Versuchstechnik Diphtheriebacillen in einem geschlossenen Raum zum Teil noch 2 Stunden nach der Staubentwicklung lebend in der Luft vor. Nach 1½ Stunden schwebten noch fast 80% der überhaupt mit Staub zur Ablösung gekommenen Keime, nach 2 Stunden etwa 1/2 0/0. Das Wachstum der 1/2 Stunde bis 2 Stunden nach der Staubentwicklung auf Löfflerplatten niederfallenden Bacillen ließ keine Zeichen einer Entwicklungshemmung oder Degeneration der Bacillen erkennen. Die Verstäubbarkeit von Streptokokken ist wohl durch die Beobachtungen von Vas, Friedemann und Deicher über das Vorkommen hämolytischer toxinbildender Streptokokken in der Luft von Krankenzimmern bewiesen. Gelegentlich einer Pasteurella-Epidemie in unseren Versuchsstallungen konnte Freund durch das Kulturverfahren die Erreger schwebend in der Luft nachweisen. Mäuse, die in den Seuchenställen in Käfigen untergebracht und von einer besonderen Person gefüttert wurden, erkrankten zum Teil an Pasteurella-Sepsis. Diese Infektionen der Mäuse sind offenbar durch Einatmung von Keimen mit der Luft zustande gekommen, da Kontaktinfektionen ebenso wie Tröpfcheninfektionen so gut wie sicher ausgeschlossen werden konnten. Die Beobachtungen von Freund scheinen mir mit Rücksicht auf die nahe Verwandtschaft der Pasteurella-Bakterien mit dem Pestbacillus von nicht geringem Interesse.

Verstäubar im Sinne Neißers und Flüggés ist also sogar der Influenzabacillus, dessen Resistenz gegen Trocknung nachgewiesenermaßen so auffallend gering ist. Erst recht sind Diphtheriebacillen und Streptokokken als verstäubbar anzusehen. Ich zweifle nicht, daß Prüfungen an Pneumokokken und Pestbacillen auch für diese Keime die Neißersche Behauptung der Nichtverstäubbarkeit widerlegen würden. Vielleicht dürfen wir ähnlich, wie wir es für Influenzabacillen festgestellt haben, auch für die Erreger des Keuchhustens, der Genickstarre, der Poliomyelitis und der Masern die Möglichkeit des Übergehens in den Luftstaub voraussetzen.

Ein wichtiger Unterschied besteht allerdings hinsichtlich der Verstäubbarkeit der Influenzabacillen einerseits und der gegen Trocknen resistenten Keime, z. B. Diphtheriebacillen, Tuberkelbacillen andererseits. Wir konnten nämlich feststellen, daß die Dauer der Lebensfähigkeit in schwebendem Staub bei Influenzabacillen zeitlich eng begrenzt ist. Schon nach wenigen Minuten ist der größte Teil der in Staub in die Luft übergehenden Bacillen abgestorben, und zwar, trotzdem die Trocknung beinahe erst in dem Augenblick einsetzte, wo die Keime sich

<sup>1</sup> Ausführliche Mitteilung der Ergebnisse demnächst.

von den infizierten Taschentüchern ablösen und in die Luft übergangen. Die Gefahr der Staubinfektion darf also bei der Influenza und bei den anderen Krankheiten mit labilen Erregern (Masern, Keuchhusten, Genickstarre) nicht überschätzt werden. Offenbar ist sie wie die Tröpfcheninfektion ausschließlich oder doch in der Hauptsache auf den Nahverkehr des Gesunden mit Kranken beschränkt, während Ansteckungen auf indirektem Wege durch allerhand infizierte Gegenstände kaum in Betracht kommen. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß ja bei der ständigen und umfangreichen Verstreuerung infektiösen Materials auf Kleidung, Bettwäsche und andere Objekte der näheren Umgebung des Kranken immer neue Infektionsquellen geschaffen werden, die zu einem Übergehen der Erreger in Staub, wenn auch nur für kürzeste Zeit, Veranlassung geben können. Die Leichtigkeit, mit der z. B. Ansteckungen empfänglicher Menschen mit Influenza oder Masern zustande kommen, scheint mir doch darauf hinzuweisen, daß nicht bloß Ansteckungen durch Kontakte und Tröpfchen, sondern daneben noch durch feinsten schwebenden Staub vorkommen. Es sei nur erinnert an die außerordentlich schnell um sich greifende Ansteckung an Influenza in Massenquartieren, Theatern und Konzertsälen usw. und an die nicht selten fast gleichzeitig erfolgenden Massenerkrankungen auf Säuglingsstationen nach Einlieferung masernkranker Kinder.

Die viel zitierte Beobachtung von Grancher, der eine Ausbreitung der Masern in einem Krankensaal dadurch verhindern konnte, daß er die Betten masernkranker Kinder mit einem Drahtgeflecht umgab, darf wohl nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Gewiß sinken die Infektionschancen beträchtlich, wenn der direkten Berührung Gesunder mit Kranken rechtzeitig vorgebeugt wird, es liegen aber doch auch eine Reihe von Beobachtungen von Infektionen aus der Praxis vor, für die sich ein direkter Verkehr mit Kranken mindestens nicht hat nachweisen lassen<sup>1</sup>.

Eine größere Bedeutung als bei den genannten Krankheiten mit labilen Erregern muß nach den vorstehenden Untersuchungen über Resistenz und Verstäubbarkeit der Erreger der Staubinfektion bei der Diphtherie, aber auch bei der Lungenpest und vielleicht auch bei der Poliomyelitis, eingeräumt werden. Daß auch bei der Pest Staubinfektionen eine gewisse Rolle spielen, scheint mir ferner aus Beobachtungen, wie der von Hood mitgeteilten, hervorzugehen, denen zufolge Lungenpestkranke alle mit ihnen in demselben Raum weilenden Personen in verhältnismäßig kurzer Zeit infizierten. Würde sich endlich die Vermutung bestätigen, daß die Lungenpest häufig primär von den Lungen ausgeht oder würden nach Tierversuchen die Lungen sich als empfindlicher für die Infektion erweisen als z. B. die Schleimhäute des Kopfes, so würden für das Zustandekommen der Lungenpest ähnliche Voraussetzungen gegeben sein, wie für die Entstehung der primären tuberkulösen Lungeninfektion, und wir müßten dann auch an häufige Ansteckungen durch Einatmung von Pestbacillen mit der Luft in Staubform denken. Zahlreiche Beobachtungen an verschiedenen Versuchstieren über die Empfänglichkeit der Organe gegen die Infektion lassen erkennen, daß, vielleicht abgesehen von Milzbrand, die Lungen gegenüber den verschiedensten Infektionen ganz wesentlich empfänglicher sind als andere für die natürliche Infektion in Betracht kommende tierische Organe, z. B. die Schleimhäute des Verdauungstractus. Selbst für Erreger, die wie Mäusetyphusbacillen bei Aufnahme per os noch

<sup>1</sup> Vgl. F. Rolly im Handbuch der Inneren Medizin.

herunter bis zu kleinsten Mengen eine Infektion herbeiführen, ließ sich eine solche Gesetzmäßigkeit nachweisen: die Infektion von den Lungen aus gelang mit einzelnen wenigen hochvirulenten Bacillen mit größter Sicherheit, während der Erfolg der Infektion bei Aufnahme der Erreger per os meist recht unregelmäßig war (B. Lange, derselbe mit Nowoselsky, Uchida)<sup>1</sup>.

Bei der Verbreitung der Pocken und des Scharlachs dürfte neben Ansteckungen durch Kontakte und Tröpfchen wegen der sehr hohen Widerstandsfähigkeit der Erreger gegen Austrocknung die Staubinfektion eine hervorragende Rolle spielen. Auch die epidemiologischen Beobachtungen (s. o.) lassen sich in diesem Sinne deuten.

Ließe es sich nachweisen, daß bestimmte Erreger auch durch verhältnismäßig kurz dauerndes Trocknen eine Virulenzschädigung erleiden, so würde dies die Gefahr der Staubinfektion bei der in Betracht kommenden Krankheit wesentlich herabsetzen. Wir sind leider nicht imstande, auf Grund der bis jetzt vorliegenden spärlichen Beobachtungen über diesen Punkt ein bestimmtes Urteil abzugeben; können aber doch so viel sagen, daß die bis heute auf dem Gebiet vorliegenden Beobachtungen (Tuberkelbacillen, Diphtheriebacillen, Scharlachstreptokokken und Pockenvirus) gegen das Zustandekommen einer Virulenzschädigung durch nicht zu lange fortgesetztes Trocknen der Erreger sprechen.

Noch einmal soll ausdrücklich betont werden, daß bei den akuten Infektionskrankheiten aus den vorliegenden Beobachtungen der Praxis und des Laboratoriums über die Verbreitungsweise nur grob orientierende Hinweise gewonnen werden können. Wie weit einerseits die Kontakt- und Tröpfcheninfektion, andererseits die Staubinfektion praktische Bedeutung hat, hängt ja auch nicht ausschließlich von der Resistenz und Verstäubbarkeit der Erreger, sondern noch von anderen, in ihrer Wirkung zum Teil schwer abzuschätzenden Momenten ab, z. B. von Sitten und Gewohnheiten eines Volkes, der Hygiene des öffentlichen und privaten Lebens und anderen Faktoren, die die Art der Verbreitung von Infektionskrankheiten stets wesentlich mitbestimmen.

### Schluß.

Wie wir gesehen haben, beansprucht bei sehr vielen Infektionskrankheiten die Ansteckung auf dem Luftwege in Tröpfchen und in Staub praktisch größte Beachtung. Die von mir in den vorstehenden Ausführungen auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse entwickelten Anschauungen stehen zum Teil mit den herrschenden Ansichten in Widerspruch. Ich habe, um es kurz zu sagen, die Überzeugung gewonnen, daß die Gefahren der Tröpfcheninfektion heute von den meisten Forschern und Ärzten erheblich überschätzt werden, daß man dagegen der Übertragung pathogener Mikroorganismen in Staubform ganz mit Unrecht vielfach keine oder nur geringe Beachtung schenkt. Gewiß liegt in dem direkten Transport der in Tröpfchen enthaltenen Erreger von den Krankheitsherden auf die Schleimhäute gesunder Menschen ein erhebliches Gefahrmoment; bei der Übertragung der Erreger mit Staub ist der Weg zwischen Infektionsquelle und Eintrittspforte im Körper ein komplizierterer und vielfach durch Stationen unterbrochen,

<sup>1</sup> Hier auch ältere Literatur.



die die Erreger in ihren Wirkungen zu hemmen geeignet sind (Trocknung, Belichtung usw.). Andererseits ist die Gefahr der Tröpfcheninfektion zeitlich und räumlich eng an den Hustenstoß des Kranken geknüpft, eine weitgehende Verteilung der Tröpfchen im Raum findet keineswegs statt. Demgegenüber besitzen die bei den verschiedenen Hantierungen des täglichen Lebens sich häufiger mit Staub ablösenden Keime eine enorme Schwebefähigkeit, sie verteilen sich mit größter Leichtigkeit in der Luft eines Raumes und machen diese Luft unter Umständen noch längere Zeit nach der Staubentwicklung infektiös. Eine weitere spezifische Gefahr der Staubinfektion besteht aber darin: Der in der Luft schwebende Bakterienstaub gelangt ganz besonders leicht zur Einatmung, offenbar viel leichter als die wesentlich größeren und schwereren Hustentröpfchen und dringt dabei teilweise auf direktem Wege in die Lungen ein, kommt also mit einem Organ in Berührung, das, wie wir aus vielen tierexperimentellen Beobachtungen wissen, für Infektionen der verschiedensten Art eine besonders hohe Empfänglichkeit besitzt. Den Tröpfchen dagegen ist das Eindringen in die Lungen in der Regel verwehrt, mindestens haben wir bis heute keine Anhaltspunkte dafür, daß dies in einem beachtenswerten Umfange möglich ist.

Leider sind wir über die Art und Weise, wie bei den akuten Infektionskrankheiten die Übertragung überhaupt und im besonderen die Verbreitung der Erreger auf dem Luftwege vor sich geht, noch nicht genügend unterrichtet. Es bedarf noch umfangreicher weiterer Forschungen über die Verbreitung der Erreger in Tröpfchen und ihre Verstäubbarkeit unter natürlichen Bedingungen, um hierüber ein klares Bild zu gewinnen. Vielleicht trägt die ausführliche Schilderung, die ich im Vorstehenden einerseits von den uns hinlänglich bekannten allgemeinen Bedingungen der Tröpfchen- und Staubinfektion, andererseits von der gut erforschten Verbreitung der Tuberkulose gegeben habe, dazu bei, solchen praktisch höchst bedeutsamen Forschungen den Weg zu ebnen.

#### Literatur.

- Abel: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 14, S. 756. 1893.  
 Albrecht, E.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 1, S. 214. 1907.  
 — H.: Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 327.  
 — und Ghon: Wien. klin. Wochenschr. 1901. S. 984.  
 Alexander: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 60, S. 467. 1908.  
 Anderson and Goldberger: Americ. Journ. of Dis. of Childr. Vol. 4. 1912.  
 v. Angerer: Arch. f. Hyg. Bd. 89, S. 262. 1920.  
 Arnold, J.: Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastasen. Leipzig 1885.  
 Aron: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 129, S. 429. 1892 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, S. 136. 1904.  
 Aschoff: Sitzungsber. d. Ges. z. Beförderung d. ges. Naturwissenschaften. Marburg 1906. Nr. 6.  
 Ballin: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 60, S. 479. 1908.  
 Bartel und Neumann: Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 167 u. 213.  
 — und Spieler: Wien. klin. Wochenschr. 1906. S. 25 und 1907. S. 1144.  
 Barthel: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. I. Abt. Bd. 24, S. 401. 1898.  
 Beitzke (1): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 184, S. 1. 1906.  
 — (2): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 187, S. 183. 1907.

- Beitzke: (3): Brauers Beiträge. Bd. 65, S. 291. 1926.  
 Beninde: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30, S. 193. 1899.  
 Bennighof: Brauers Beiträge. Bd. 61, S. 155. 1925.  
 Bettencourt und França: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 46, S. 463. 1904.  
 Bliss: Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 31, p. 173. 1920.  
 Blume: Berlin. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 42, S. 1072.  
 Boeg: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 49, S. 161. 1904.  
 Boni: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69, S. 542. 1901.  
 Braeuning und Hollmann: Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 39, H. 4, S. 241. 1924.  
 Bratusch - Marrain: Brauers Beiträge. Bd. 57, S. 53. 1923.  
 Bristol, L. D.: Americ. journ. of the med. sciences. 1923. p. 853.  
 Bruck und Steinberg: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 71, S. 177. 1912.  
 Buchner: Arch. f. Hyg. Bd. 8, S. 145. 1888.  
 — und Enderlen: Arch. f. Hyg. Bd. 8, S. 190. 1888.  
 — und Merkel: Arch. f. Hyg. Bd. 8, S. 145. 1888.  
 Cadéac et Malet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 2. 12. 6. 1887.  
 Calmette: „L'infection bacillaire et la tuberculose.“ Paris 1922.  
 — et Guérin: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 34, p. 553. 1920.  
 Chaussé (1): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 156, p. 639. 1913.  
 — (2): Bull. de l'acad. de méd. Tome 69, p. 407 et Tome 70, p. 128. 1913.  
 — (3): Rev. de la tuberculose. 1913. p. 350.  
 — (4): Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 28, p. 720. 1914.  
 — (5): Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 28, p. 771. 1914.  
 — (6): Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 30, p. 613. 1916.  
 — (7): Bull. de l'inst. Pasteur. Tome 15, p. 33 et 65. 1917.  
 Chen, S. P.: Nat. med. journ. of China. Vol. 9, p. 219. 1925.  
 Chievitz et Meyer: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 30, p. 503. 1916.  
 Chneim: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. 2, S. 223. 1882.  
 Coulaud: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 38, p. 581. 1924.  
 Cornet (1): Berlin. klin. Wochenschr. 1898. S. 317.  
 — (2): Die Tuberkulose. Wien 1907.  
 Debré et Coste: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 1098. 1923.  
 Deicher (1): Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 112, S. 82. 1926.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 108, S. 167. 1927.  
 Dick and Dick: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, p. 802. 1925.  
 Dietl: Brauers Beiträge. Bd. 25, S. 413. 1912.  
 Dieudonné und Otto: Handb. d. pathog. Mikroorg. 3. A. IV. Jena, Berlin, Wien 1927.  
 Dochez: Medicine. Vol. 4, Nr. 3, p. 251—274. 1925.  
 — and Sherman: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 82. p. 542.  
 Dold und Chen Yühsiang: Arch. f. Hyg. Bd. 89, S. 63. 1920.  
 Drinker: Journ. of industr. hyg. Vol. 7, Nr. 7, p. 305. 1925.  
 Dudley: Journ. of state med. Vol. 33, p. 79. 1925.  
 Dürk: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 58, S. 368. 1897.  
 Eliasberg: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 89, S. 28. 1919.  
 Emmerich: Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 26, S. 1050.  
 Engelhardt: Brauers Beiträge z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 26, S. 155. 1913.  
 Engelmann: Zur Verbreitung der Lungentuberkulose. Inaug.-Diss. Berlin 1908.  
 Englische Tuberkulose-Kommission. Second interim report of the R. C. Part. I. Report  
 a. Part. II. Appendix. 1907. p. 4.  
 Ficker (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 22, S. 33. 1896.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 29, S. 1. 1898.  
 — (3): Arch. f. Hyg. Bd. 53, S. 50. 1905.  
 — (4): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 59, S. 367. 1908.  
 — (5): Arch. f. Hyg. Bd. 69, S. 48. 1909.  
 Findel: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 57, S. 104. 1907.  
 Flemming: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58, S. 345. 1908.  
 Flügge (1): Die Mikroorganismen. Leipzig 1896.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 25, S. 179. 1897.  
 — (3): Klin. Jahrb. Bd. 15, S. 353. 1906.

- Flügge (4): Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig 1908.  
 — (5): Grundriß der Hygiene. Berlin und Leipzig 1921.  
 — (6): Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 34, S. 212. 1921.  
 Fraenkel, B.: Berlin. klin. Wochenschr. 1899. S. 21.  
 Freund: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 627. 1926.  
 Friedemann und Gins: Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1159.  
 — und Deicher (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1925. S. 1893 u. 1938.  
 — — (2): Dtsch. med. Wochenschr. 1926. S. 2147.  
 Fromme: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 1416.  
 Frosch: Tuberculosis. 1907. Nr. 9.  
 Geigel: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 161, S. 173. 1900.  
 Germano (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 25, S. 439. 1897.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 86. 1897.  
 — (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 273. 1897.  
 Ghon: Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Berlin und Wien 1912.  
 Gins: In Handbuch der Pockenbekämpfung und Impfung von Lentz und Gins. Berlin 1927.  
 Goebell: Über Infektion der Lungen von den Luftwegen aus. Diss. Marburg 1897.  
 Gordon, H. M.: Brit. med. journ. Vol. 1, p. 632. 1921.  
 Gotschlich (1): „Die Verbreitung der Tuberkelbacillen im Staub von Räumen mit starkem Menschenverkehr.“ Inaug.-Diss. Breslau 1903.  
 — (2): Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kollé, Kraus und Uhlenhuth. 3. A. Bd. 1, S. 33ff. und 296ff. Jena, Berlin, Wien 1927.  
 Gramatschikoff: Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriologie. a. d. pathol. Inst. Tübingen. Bd. 1, S. 450. 1891/92.  
 Grancher et de Gennes: Rev. d'hyg. Tome 10, Nr. 3. 1888.  
 Greenburg: Public health reports. Vol. 40, Nr. 16. 1925.  
 Gunning: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 20, S. 1. 1882.  
 Haegler: Zit. bei v. Lingelsteins Handb. d. path. Mikroorganismen. Bd. 4. Jena 1912.  
 Hamburger (1): Brauers Beiträge. Bd. 17, S. 231. 1910.  
 — (2): Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 50, S. 162. 1922.  
 — und Haidvogel: Arch. f. Hyg. Bd. 98, S. 108. 1927.  
 — und Müllegger: Wien. klin. Wochenschr. 1919. S. 33.  
 Hartl und Herrmann: Wien. klin. Wochenschr. 1905. S. 798.  
 Hauser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. 1885.  
 Hedrén: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 73, S. 273. 1913.  
 Heller und Wolkenstein: Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 11, S. 187. 1907.  
 Hesse: Mitt. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 2, S. 182. 1884.  
 Heubner: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 10. 1920.  
 Heymann, B. (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30, S. 139. 1899.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 38, S. 21. 1901.  
 — (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 60, S. 490. 1908.  
 — (4): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 86, S. 245. 1918.  
 Hildebrandt: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 2, S. 411. 1888.  
 Hillenberg: Tuberculosis. Bd. 10, S. 254. 1911.  
 — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 77, S. 101. 1914.  
 Hillier: Brit. med. journ. 1903. p. 592.  
 Hippke: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 93, S. 122. 1921.  
 Hood: Il. roy. army med. corps. Vol. 44, p. 459. 1925.  
 Hübener: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 28, S. 348. 1899.  
 Huguenin: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 4. 1897.  
 Jacob: Die Tuberkulose und die hygienischen Mißstände auf dem Lande. Berlin 1911.  
 Jaeger: Med. Klinik. 1905. S. 990 u. 1011.  
 Jellenigg (1): Wien. klin. Wochenschr. 1924. S. 35.  
 — (2): Brauers Beiträge. Bd. 61, S. 256. 1925.  
 v. Jettmar (1): Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 650. 1925.  
 — (2): National med. Il. of China. Vol. 12, Nr. 1. 1926.  
 — (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 265. 1927.  
 v. Ins: Experimentelle Untersuchungen über Kieselstaubinhalationen. Inaug.-Diss. Zürich 1876.

- Jochmann: Lehrb. d. Infektionskrankh. 2. A. Berlin 1924.
- Johne: Bemerkungen zu den Arbeiten von Walther in Baumgartens Jahresber. 1889. S. 278.
- Jones: Journ. of exp. med. 1922. Nr. 36, p. 317.
- Kache: Inaug.-Diss. Breslau 1906
- Katayama: Arch. f. Hyg. Bd. 85, S. 309 1916.
- Kirchner: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 19, S. 153. 1895.
- Kirstein (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 35, S. 123. 1900.
- (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 39, S. 93. 1902.
- (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 50, S. 186. 1905.
- Klipstein: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34, S. 191. 1898.
- Klotz: Im Handb. d. Inn. Med. von Mohr und Staehelin. 2. A. Bd. 1, S. 222. Berlin: Julius Springer 1925.
- Knauff: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 39, S. 442. 1867.
- Koch, Rob. (1): Mitt. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 1, S. 32. 1881.
- (2): Mitt. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 2, S. 1. 1884.
- (3): Über den derzeitigen Stand der Tuberkulosebekämpfung. Nobel-Vorlesung in Stockholm 12. Dezember 1905.
- (4): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 67, S. 1. 1910.
- Koeffler: Tuberkul.-Fürs.-Blatt d. Österr. Zentralkomm. z. Bek. d. Tuberkul. Wien, 1. November bis Dezember 1921.
- Köhlisch (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 60, S. 508. 1908.
- (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 203. 1916.
- Koelzer: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 44, S. 217. 1903.
- Koeniger: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 34, S. 119. 1900.
- Kurth: Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 7, S. 389. 1891.
- Kuß: De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine. Thèse de Paris 1898.
- und Lobstein: Tuberculosis. 1907. Nr. 8.
- Kutscher: Übertragb. Genickstarre in Kolle-Wassermanns Handb. Bd. 4, S. 589. Jena 1912.
- Laehr, G.: Über den Untergang des Staphylococcus pyogenes aureus in den durch ihn hervorgerufenen Entzündungsprozessen der Lunge. Inaug.-Diss. Bonn 1887.
- Lange, B. (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 224. 1924.
- (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103, S. 1. 1924.
- (3): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 1. 1926.
- (4): Brauers Beiträge. Bd. 65, S. 278. 1926.
- (5): Klin. Wochenschr. 1927. S. 68.
- (6): Festschrift z. 25jährigen Hohenlychen. Berlin: Julius Springer 1927.
- und Jochimsen: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 107, S. 66. 1927.
- und Keschischian: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 104, S. 256. 1925.
- und Nowoselsky: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 104, S. 286. 1925.
- Langer: Brauers Beiträge. Bd. 59, S. 408. 1924.
- Laschtschenko: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30, S. 125. 1899.
- Lehmann, Saito und Gfrörer: Arch. f. Hyg. Bd. 75, S. 152. 1912.
- Leiner und v. Wiesener: Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 1698.
- Levinthal: Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Jg. 19, Abt. 2. 1921.
- v. Lingelsheim (1): Klin. Jahrb. Bd. 15, S. 373. 1906.
- (2): Handb. d. path. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. Bd. 4, S. 453. Jena 1912.
- Loeffler: Mitt. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 2, S. 421. 1884.
- Loewenhardt: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 906.
- Loewenthal: Berlin. klin. Wochenschr. 1918. S. 1171.
- Magne et Chaussé: Arch. méd. exper. et d'annal. path. 1916. Nr. 3.
- Mc Crae: The ash of silicotic lungs. The south African institute for med. res. Johannesburg 3. März 1913.
- Mitulescu: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 44, S. 397. 1903.
- Möller, A.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 32, S. 205. 1899.
- Moody and Irons: Journ. of infect. dis. Vol. 27, p. 363. 1920.
- Mosny: Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. Tome 47, p. 289. 1902.

- Müller, E.: Im Handb. d. inn. Med. von Mohr und Staehelin. 2. A. Bd. I. Berlin: Julius Springer 1925. S. 389.
- Müller, F. (1): Verhandl. d. phys.-med. Ges. Würzburg 1889.  
— (2): Münch. med. Wochenschr. 1897. Nr. 49.  
— W.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 513. 1901.
- Naegeli: Die niederen Pilze. München 1877. S. 107.
- Neißer, M. (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 22, S. 12. 1896.  
— (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 27, S. 176. 1898.  
— und Gins: Im Handb. d. path. Mikroorg. v. Kolle-Wassermann. Bd. 5, S. 931. Jena 1913.
- Nenninger: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 38, S. 94. 1901.
- Neufeld: Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 29, S. 70. 1918.  
— und Haendel: Im Handb. d. path. Mikroorg. von Kolle-Wassermann. Bd. 4, S. 513. 1912.
- Noetel: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 48, S. 13. 1904.
- Olsen und Strauß: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 105, S. 552. 1926.
- Onorato: Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 31, S. 704. 1902.
- Orsi: Arch. f. Hyg. Bd. 68, S. 10. 1909.
- Orth (1): Pathologische Anatomie. Bd. 1, S. 546. 1887.  
— (2): Drei Vorträge über Tuberkulose. Berlin: August Hirschwald 1913. S. 23.
- Ossoinig: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 79, S. 81. 1926.
- Ostermann: Dtsch. med. Wochenschr. 1906. S. 414.
- Park and Beebe: New York med. journ. a. med. record. Vol. 46. 1894.
- Parrot: Cpt. rend. des séances et mémoires de la société de biologie. Sitzung vom 28. Okt. 1876. Tome 3 der 6. Serie, p. 308—309. Paris 1877.
- Paschen (1): Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 894.  
— (2): In G. Jochmanns Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 2. Aufl. Berlin 1924. S. 843.
- Paul: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 40, S. 468. 1902.
- Perla, D.: Journ. of exp. med. Vol. 45, p. 209. 1927.
- Petri (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 3, S. 1. 1888.  
— (2): Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 9, S. 111. 1894.
- Petterson: Nord. med. Ark. 1901. Abt. 2, S. 163.
- Peyrer: Wien. klin. Wochenschr. 1920. S. 488 und 1922. S. 674.
- Pfeiffer, R. (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 13, S. 357. 1893.  
— (2): In Flüggés Mikroorganismen. 3. Aufl. 1896. S. 499.
- Pollak: Brauers Beiträge. Bd. 19, S. 469. 1911.
- Prausnitz, W.: Arch. f. Hyg. Bd. 12, S. 192. 1891.
- Ranke: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, S. 201. 1916.
- Reich und Teichmann: Wien. klin. Wochenschr. 1927. S. 521.
- Reichenbach: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 60, S. 446. 1908.
- Riemsdyk, M. van: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 103, S. 106. 1924.
- Rolly: Im Handb. d. Inn. Med. von Mohr und Staehelin. 2. A. Bd. 1, S. 31. Berlin: Julius Springer 1925.
- Romberg und Haedicke: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76, S. 309. 1903.
- Ronzani: Arch. f. Hyg. Bd. 63, S. 339. 1907.
- Roux et Yersin: Ann. de l'inst. Pasteur. 1888. p. 629.
- Ruppert: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 72, S. 14. 1878.
- Saenger: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 164, S. 367. 1901.
- Saito: Arch. f. Hyg. Bd. 75, S. 134. 1912.
- Schäffer: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 43. 1898.
- Schloß: Berlin. klin. Wochenschr. 1917. S. 1156.
- Schmidt, H.: Med. Klinik. 1920. Nr. 36, S. 931 und Nr. 37, S. 960.
- Schottelius: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 73, S. 524. 1878.
- Sehürmann: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 260, S. 664. 1926.
- Schultze: Zeitschr. f. Tuberkul. 1906. S. 425.
- Seiffert (1): Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 53, S. 291. 1922.  
— (2): Münch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 28, S. 1038.

- Seligmann und Wolf: Berlin. klin. Wochenschr 1920. S. 677.  
 Selter: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 54, S. 363. 1906.  
 Siegl: Brauers Beiträge. Bd. 61, S. 267. 1925 und Bd. 61, S. 286. 1925.  
 Silfvast: Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 25, S. 120. 1899.  
 Snel: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 40, S. 103. 1902.  
 Stern: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 7, S. 44. 1889.  
 Soyka: Sitzungsber. d. bayr. Akad. d. Wiss. München. 3. Mai 1879.  
 Stevens and Dochez (1): Journ. of exp. med. Vol. 40, p. 253—262, 493—501. 1924.  
 — (2): Journ. of exp. med. Vol. 43, p. 379. 1926.  
 Sticher: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30, S. 163. 1899.  
 Stillman (1): Journ. of exp. med. Vol. 26, Nr. 4, p. 513. 1917.  
 — (2): Journ. of exp. med. Vol. 38, p. 117. 1923.  
 Straus: Ann. de l'inst. Pasteur 1888. Nr. 4, p. 181.  
 — et Dubreuil: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Séance du  
 5. 12. 1887.  
 Strauß (1): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 96, S. 27. 1922.  
 — (2): Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 105, S. 416. 1925.  
 Strong and Teague: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 57, p. 1270. 1911.  
 Svensson: La lutte contre la tub. en Suède. 1905. p. 139.  
 Teague: Journ. of infect. dis. Vol. 12, p. 398. 1913.  
 Thompson and Hewlett: Lancet. 1896. p. 86.  
 Thomsen, O.: Berlin. klin. Wochenschr. 1914. S. 309.  
 Thurn: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 74,  
 S. 81. 1914.  
 Toyoda und Yasuda: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I,  
 Orig. Bd. 63, S. 149. 1912.  
 Traube: Dtsch. Klinik. 1860. Nr. 49 u. 50 und 1866. Nr. 3.  
 Tschistovitch: Ann. de l'inst. Pasteur. Tome 3, Nr. 7, p. 337. 1889.  
 Tunicliff: Journ. of infect. dis. 1920.  
 Uchida: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 106, S. 96 u. 281. 1926.  
 Uffenheimer: Dtsch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 46, S. 1851.  
 Unverricht: Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 43, S. 1019.  
 Vansteenberghe et Grysez: Ann. de l'inst. Pasteur. 1905. Nr. 12, p. 786.  
 Vas: Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 98,  
 S. 159. 1926.  
 Villemin: „Études sur la tuberculose“. Paris 1868.  
 Wagner: Ref. Baumgartens Jahresber. 1903. S. 442.  
 Watkins-Pitchford: Med. journ. of Australia. Vol. 2, Nr. 13, p. 325. 1923.  
 Weber und Titze: Tuberkulosearb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. 1910. H. 10, S. 146.  
 Weichselbaum: Med. Jahrb. N. F. Jg. 1886. S. 483.  
 Weißmayr, v.: Wien. med. Wochenschr. 1898. Nr. 46, S. 1039.  
 Wernich: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 79. 1880.  
 William: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 15, S. 166. 1893.  
 Winslow and Kligler: Americ. journ. of public. health. Vol. 2, p. 663. 1912.  
 Wissemann: Dtsch. med. Wochenschr. 1897. S. 726 u. 822.  
 Wolff, M.: Berlin. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 10, S. 256.  
 Wolff-Eisner: Zitiert bei Römer: Brauers Beiträge. Bd. 17, S. 358. 1910.  
 Wyssokowitsch: Mitteilungen aus Dr. Brehmers Heilanstalt. 1889.  
 Zahn: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 95, S. 401. 1884.  
 Zeiß, H.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20. 1921.  
 Zenker: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 2, S. 116. 1866.  
 Ziesché: Zeitschr. f. Hyg. v. Infektionskrankh. Bd. 57, S. 50. 1907.

# VI. Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben.

Von

Ludwig Teleky-Düsseldorf.

Mit 8 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
I. Bemühungen um Gewinnung eines geeigneten Maßstabes . . . . .	295
1. Frühere Untersuchungen . . . . .	295
2. Das Katathermometer . . . . .	297
3. Die effektive Temperatur . . . . .	303
II. Verschiedene andere Untersuchungen . . . . .	321
1. Allgemeine Untersuchungen . . . . .	321
2. Physiologische Wirkungen . . . . .	323
3. Verhältnisse in Fabriken . . . . .	328
4. Verhältnisse in Bergwerken . . . . .	331
5. Akklimatisation . . . . .	338
Literatur . . . . .	340

## I. Bemühungen um Gewinnung eines geeigneten Maßstabes.

### 1. Frühere Untersuchungen.

Im Jahre 1883 hat Hermann (Arch. f. Hyg. 1883) ausgeführt, daß die chemische Theorie der Luftverschlechterung, daß der zunehmende CO<sub>2</sub>-Gehalt der Luft bei Menschenansammlung in geschlossenen Räumen (Pettenkofer, „Antropotoxin“) nicht ausreicht, das in diesen Räumen entstehende Unbehagen zu erklären, und daß das Gefühl in solchen Räumen ganz ähnlich sei dem Gefühl, das wir an heißen und feuchten Tagen haben. Die Flüggesche Schule (Heymann, Paul, Ercklentz u. a.) zeigte, daß trotz Ansteigen des CO<sub>2</sub>-Gehalts kein Unbehagen auftritt, solange Temperatur und Feuchtigkeitsgehalt niedrig waren. Sie zeigte, daß, wenn ein Mann außerhalb eines entsprechenden Versuchsraumes stehend durch ein Rohr die Luft dieses Raumes einatmet, er sich wohl fühlt, während die innerhalb des Versuchsraumes Befindlichen sich sehr unbehaglich fühlen und daß ein Mann, der im Versuchsraum steht, durch

Einatmen der Luft von außerhalb keine Erleichterung seiner Beschwerden erfährt, daß aber starke Luftbewegung innerhalb des Versuchsraumes seine Beschwerden erleichtert und Beschwerden überhaupt nicht auftreten, solange der Raum kühl ( $17^{\circ}\text{C}$ ) gehalten wird trotz Ansteigen des Kohlensäuregehaltes auf  $1,6\%$ .

Leonhard Hill (17, S. 125) bringt eine ausführliche Darstellung der Anschauungen über chemische Verunreinigungen der Luft in überfüllten geschlossenen Räumen und Bergwerken vom 17. Jahrhundert bis zu unserer Zeit; er hat auch selbst (17, S. 169) solche Versuche in größerem Maßstabe durchgeführt; selbst ein Kohlensäuregehalt von  $3\text{--}4\%$  wurde durch kurze Zeit ohne Beschwerden ertragen, aber wenn die die Luft in Bewegung haltenden Flügel still gestellt wurden, verlangten die Versuchspersonen, daß sie in Bewegung gesetzt würden. Diese und andere derartige Versuche legten die Bedeutung von Lufttemperatur und Luftbewegung für das Wohlbefinden dar. Zum Teil war es diese Betonung der Bedeutung der Lufttemperatur, die dem Trockenthermometer bei der Kontrolle der Heizung und Ventilation ein Ansehen verschaffte, das es nicht ganz verdiente.  $21,1^{\circ}\text{C}$  wurden als beweisend für ideale Temperaturverhältnisse angesehen.

Man hat aber schon früh die große Bedeutung des Feuchtigkeitsgehaltes der Luft zu würdigen gelernt. Schon das englische Gesetz über Baumwollwebereien 1889 schreibt vor, daß der Feuchtigkeitsgehalt der Atmosphäre ein bestimmtes Maß nicht überschreiten darf, daß dieser nach der Temperatur verschieden sein muß und daß die Differenz zwischen Trocken- und Naßthermometer eine bestimmte vorgeschriebene (nach der Höhe des Trockenthermometers wechselnde) sein muß; das Gesetz schreibt also ein bestimmtes Höchstmaß relativer Feuchtigkeit vor und die Anbringung der zu deren Kontrolle notwendigen Instrumente im Fabriksraum.

Später hat dann Haldane der Naßtemperatur an sich große Bedeutung beigemessen. Er schreibt 1905 (Journ. of hyg. Vol. 5. 1905) zum Teil auf Grund von Selbstversuchen: wenn die Naßtemperatur  $25,5^{01}$  überschreitet, ist schwerere Arbeit auf die Dauer unmöglich, und bei  $31^{\circ}\text{C}$  ist es für gewöhnliche Personen unmöglich, längere Zeit zu verweilen, wenn auch die Gewöhnung die Grenze des Erträglichen erweitern kann. Bei einer Luftbewegung von  $0,76\text{ sec/m}^1$  erhöhen sich diese Grenzen auf  $29,35$  und  $33,9^{\circ}$ . Er sagt in seinem Bericht über die Cornwaller Bergleute: Bei einer Naßtemperatur von über  $26,7^{\circ}$  beginnt die Arbeitsleistung zu sinken; wenn die Naßtemperatur weiter steigt, vermindert sich die Leistungsfähigkeit weiter bis zum äußersten. Wenn die Temperatur  $29,5^{\circ}$  übersteigt, so scheint schwere Arbeit nahezu unmöglich. Für den wirtschaftlichen Betrieb einer Grube sollte der Naßthermometer im allgemeinen nicht über  $26,7^{\circ}$  steigen, außer vielleicht dort, wo guter Luftzug herrscht.

Er gibt dann die Grenze für erträgliche Naßtemperatur in folgender Weise an:

Ruhend mit entblößtem Oberkörper oder leicht bekleidet:

bei ruhiger Luft . . . . .	$31,1^{\circ}$ ,
bei Wind von $0,87\text{ sec/m}$ . . . . .	$33,9^{\circ}$ .

<sup>1</sup> Es sind hier wie im folgenden die Grade nach Fahrenheit in Grade nach Celsius, die englischen Fuß in Meter umgerechnet worden, daraus erklärt es sich, daß nirgends runde Zahlen, sondern stets Bruchteile angegeben werden.



Hinaufsteigend 4 m in der Minute, mit entblößtem Oberkörper:

bei ruhiger Luft . . . . . 25,5°,  
 bei Wind von 0,68 sec/m . . . . . 29,5°.

Als die Idealtemperatur wurde 13,3° C Naßtemperatur angesehen. Schon obige Angabe, mit Unterscheidung von bewegter und ruhiger Luft aber zeigt uns, daß die Angabe der Naßtemperatur allein keinen Maßstab für die Erträglichkeit oder Zuträglichkeit einer Temperatur für den menschlichen Körper gibt, daß durch die am Naßthermometer abgelesene Temperatur ein für den menschlichen Körper sehr wichtiges Moment, die Luftbewegung, nicht erfaßt wird.

Klar geht auch die Bedeutung der Luftbewegung aus der folgenden Tabelle von Lewis (Beobachtungen in der Tonapahgrube in Nevada) (28) hervor:

Trockenthermometer	Naßthermometer	Luftgeschwindigkeit	Angaben der Arbeiter
31,5	31,1	0	Unerträglich.
31,1	29,6	1,8	Gut für die Arbeit.
30,5	28,3	3,6	Äußerste Geschwindigkeit.
27,6	26,9	0	Drückend.

Bruce kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu der Anschauung, daß die Naßtemperatur allein nicht maßgebend für das menschliche Wohlbefinden sei, es müsse auch der Taupunkt berücksichtigt werden, also diejenige Temperatur, bei welcher die Luft durch den vorhandenen Wasserdampf gesättigt wäre. Er meint (zit. nach 16, S. 112), daß wenn der Taupunkt bei 16,7° sei, könne selbst bei hoher Trocken- und Naßtemperatur Arbeit ohne Unbehagen ausgeführt werden und hat nach diesen Grundsätzen eine Tabelle für den Neu-Süd-Wales Factories Act 1909 entworfen.

Daß aber auch dem Taupunkt nur ein begrenzter Wert zukommt, hat Vernon (40, Teil 5) gezeigt; denn der Taupunkt von 16,7°, also der wünschenswerte nach Bruce, ist vorhanden bei:

Trockenthermometer	Naßthermometer
16,7	16,7
26,7	20,9
37,7	24,2

Trockentemperaturen über 21,1° ansteigend werden aber im Verhältnis zu ihrer Höhe auch bei niedrigem Taupunkt immer mehr und mehr drückend empfunden.

## 2. Das Katathermometer.

Leonhard Hill (16) hat 1916 sein „Katathermometer“ angegeben „als ein Instrument, vor allem bestimmt zur Messung seiner eigenen Abkühlungsziffer, wenn seine Temperatur nahe ist der des menschlichen Körpers.“ Es ist ein Alkoholthermometer mit zylindrischem Gefäß, 4 cm lang, 2 cm breit und einem Thermometerröhrchen, das von 100—95° F (37,7—35° C) geteilt ist. Es wird in dieser Form als „Trocken-Katathermometer“ oder entsprechend dem

Naßthermometer mit von Musselin umkleidetem Quecksilbergefaß als „Naß-Katathermometer“ gebraucht. Die Flüssigkeitssäule wird durch Erwärmen auf 100° F (37,7° C) gebracht und mittels Stoppuhr die Zeit gemessen, die die Säule zum Sinken auf 95° F (35° C) braucht. Eine Konstante, der „Faktor“, der für jedes Instrument besonders festgestellt werden muß und auf jedem Instrument eingraviert ist, gibt die Wärmemenge in Gramm-Calorien an, die bei der Abkühlung von 100—95° F (37,7—35° C) von der Flächeneinheit (cm<sup>2</sup>) des Alkoholgefäßes entweicht. Diese Zahl durch die Zahl der Sekunden, die zu dieser Abkühlung notwendig ist, dividiert, gibt den sogenannten Katawert. Im trockenen Katawert kommen Lufttemperatur (Trockenthermometer) und Luftgeschwindigkeit, im feuchten Katawert Lufttemperatur (naß), Luftgeschwindigkeit und Luftfeuchtigkeit zum Ausdruck; bei ersterem also zwei, bei letzterem alle drei in Betracht kommenden äußeren Momente.

Leonhard Hill sieht als geeignet an:

Für sitzende Beschäftigung (Schneider, Beamte) Trockenkatawert von 6, Naßkatawert von 18,

für leichte körperliche Arbeit Trockenkatawert von 8, Naßkatawert von 25,

für schwere körperliche Arbeit Trockenkatawert von 10, Naßkatawert von 30.

Trocken- beziehungsweise Naßkatawerte unter diesen Zahlen sind ungünstig infolge erschwerter Wärmeabgabe.

An den erstgenannten Zahlen wird von den meisten Verfassern als allgemeine Regel und ohne Berücksichtigung der zu leistenden Arbeit festgehalten; doch haben sie mannigfache Ergänzungen erfahren. Eine wertvolle Korrektur scheint mir die Angabe (58, Part. 3) zu enthalten: infolge der Akklimatisation an die herrschenden Temperaturverhältnisse sei im Sommer ein Trockenkatawert von 5 ausreichend, im Winter hingegen ein Trockenkatawert von 7 notwendig.

Orenstein und Ireland (42) haben für die sehr ungünstigen Verhältnisse in den südafrikanischen Bergwerken folgende Skala aufgestellt:

Katawert		Physiologische Wirkung auf den Mann mit entblößtem Oberkörper
trocken	naß	
1,5	5	Sehr drückend, heftiger Schweiß, Ansteigen der Körpertemperatur und des Pulses, besonders wenn Arbeit geleistet wird, geringe Verdampfung von seiten des Atmungstrakts.
3,5	10	Deutlich drückend, Körpertemperatur kann normal bleiben bei reichlichem Schwitzen, die Haut gerötet und naß, Puls sehr hoch.
5,5	15	Untere Grenze des Wohlbehagens.
8,0	20	Vollständig behaglich für Arbeit.
10,0	25	Kühl und erfrischend für Arbeit, zu kühl für Ruhe, insbesondere wenn vorher geheizt wurde.

Maloney [zit. nach Mavrogordato (39)] meint in seinem Bericht über indische Baumwollspinnereien und Webereien, die Trocken-Katawerte seien in

tropischem Klima meist gering, manchmal negativ (?), und die von Hill angegebenen seien unmöglich zu erreichen, ein Naßkatawert von 11 sei genügend, einer von 16 vorteilhaft. Nach den zahlreichen aus Ägypten, Port Said, Ceylon von Hill (1) gesammelten Angaben scheinen in heißen Gegenden niedrige Katawerte doch vor allem in geschlossenen Räumen vorzukommen, werden aber auch dort als belästigend empfunden.

Wenn die Haut trocken ist, ist ihre Abkühlung bis zu einem gewissen Grad vergleichbar dem Trocken-Katawert, aber doch nicht vollständig, da ja eine Wärmeabgabe des Körpers durch unsichtbare Verdampfung stets stattfindet; wenn der Körper mit Schweiß bedeckt ist, ist die Vergleichbarkeit mit dem Naß-Katawert gegeben.

Wie steht es nun mit dieser Vergleichbarkeit? Eine zunächst aufzuwerfende Frage ist die, ob der „Faktor“ des Instruments für alle Außentemperaturen derselbe bleibt. Hill, Griffith, Flack (20) finden, daß dieser Faktor in weiter Ausdehnung bei verschiedenen Temperaturen praktisch gesprochen exakt bleibt; Angus (2, S. 21) fand, daß dieser Faktor bei Temperatur über 20° rasch ansteigt und gibt ein Korrekturverfahren, meint aber, daß diesem Umstande praktisch kein großer Wert zukomme. Vernon (58, S. 20) hat drei Katathermometer nach dieser Richtung hin durchgeprüft und gefunden, daß tatsächlich der Faktor bei verschiedener Außentemperatur verschieden ist, daß er im allgemeinen mit der Höhe der Außentemperatur steigt, jedoch ist die Größe des Katawertes — von seinem Mittel aus gerechnet — im ungünstigsten Falle 94,9% als niedrigste (bei 9,93° C), 110,1% als höchste Zahl (bei 30° C). Bei annähernd gleichem Prozentsatz bei den niedrigsten geprüften Temperaturen sind die höchsten bei den beiden anderen Katathermometern erreichten Zahlen 105,8 und 104,9%. Oder anders ausgedrückt: Es zeigte sich ein Schwanken des Katafaktors von 0,34% für jeden 1/2° C unter oder über 13,9° C. Darüber, welche Bedeutung diese Veränderlichkeit des Faktors auf die Beziehungen zwischen Katawert und Luftbewegung bei verschiedener Temperatur hat, ist hier nicht näher einzugehen, wie überhaupt von der Verwendung des Katathermometers als Anemometer hier nicht gesprochen werden soll. Jedenfalls kommt dieser geringen Abweichung für die Verwendung des Katathermometers als Maß für die Wirkung der umgebenden Luft auf den menschlichen Körper keine Bedeutung zu.

Bedeutungsvoll für uns ist die Frage, wie weit der „Katawert“, der ja nur die Abkühlungsziffer für dieses Instrument bedeutet, ohne weiteres Schlüsse auf die Wirkung der betreffenden Luftverhältnisse auf den Menschen gestattet, dessen Körper doch so ganz andere Verhältnisse darbietet als der mit Alkohol gefüllte Glaskörper des Kata.

Die Überlegenheit des Kata gegenüber der einfachen Messung mit Trocken- und Naßthermometern geht wohl aus den folgenden Beispielen hervor:

	Bei ruhiger Luft	Bei bewegter Luft	Bei ruhiger Luft	Bei bewegter Luft
Trockenthermometer . . . .	61,0	61,0	63,5	63,5
Naßthermometer . . . . .	52,5	52,5	51,5	56,0
Trockenkata . . . . .	9,25	24,9	5,8	24,9
Naßkata . . . . .	18,5	55,5	15,1	49,9

Man sieht deutlich, wie sehr die Katawerte durch Luftbewegung, die ja auch für die Wirkung der umgebenden Luft auf den Menschen von größter Bedeutung ist, beeinflußt werden.

T. Bedford und C. G. Warner (58, Part. 3) führten 229 Beobachtungen im Winter, 203 im Sommer aus, wobei vor allem die Luftbewegung berücksichtigt wurde. Sie verglichen ihr Gefühl mit der Abkühlungskraft (Katawert), der Temperatur und der Luftbewegung und kamen zu folgender Feststellung:

	Sommer	Winter
Die Korrelation zwischen dem Gefühl und		
der Abkühlungskraft . . . . .	0,703 ± 0,023	0,790 ± 0,018
der Temperatur . . . . .	0,531 ± 0,032	0,740 ± 0,021
der Luftgeschwindigkeit . . . . .	0,569 ± 0,030	0,381 ± 0,041

Es besteht also im Sommer und im Winter eine hohe Korrelation zwischen Gefühl und Katawert; auch zwischen Gefühl und Temperatur besteht im Winter, jedoch nicht im Sommer eine hohe Korrelation.

Mit dem Katathermometer sind eine ganz ungemein große Zahl von Versuchen unter den verschiedensten äußeren Bedingungen: im Hochgebirge der Schweiz und in englischen Städten, in Südafrika, im Freien und in geschlossenen Räumen, in Werkstätten mit gewöhnlichen und mit künstlich veränderten atmosphärischen Verhältnissen durchgeführt worden, Arbeiten, die einerseits die Wirkung von Wärme, Feuchtigkeit und Luftbewegung auf den menschlichen Körper, andererseits die Verwendbarkeit des Katathermometers als Maßstab für diese Wirkung festgestellt haben. Durch sie wurden die oben gebrachten Angaben Hills über Bedeutung und Höhe des Katawerts bestätigt und nur die wenigen erwähnten Ergänzungen hinzugefügt.

Ein Einwand erscheint mir allerdings bis zu einem gewissen Grade berechtigt. Von Yaglou (59) wird darauf hingewiesen, daß folgende Temperaturen und Luftgeschwindigkeiten den Katawert von 6, also den von Hill als günstig angesehenen, ergeben:

Trockenthermometer	Luftgeschwindigkeit
14,3° C	ruhige Luft
21,5° C	0,25 sec/m
24,3° C	0,50 ..
29,7° C	2,50 ..

Wenn Yaglou meint, daß 14,3° zu niedrig für Wohlbehagen sei, so mag der noch später zu erwähnende Unterschied im Temperaturempfinden von Engländern und Amerikanern eine Rolle spielen; „aber auch bei großer Luftgeschwindigkeit ist 29,7° keine Wohlbehagens-Temperatur“. Es müßte wohl bei dieser Sachlage angenommen werden, daß die Luftgeschwindigkeit auf das Katathermometer doch noch erheblich stärker wirkt als auf das Gefühl des menschlichen Körpers. Allerdings scheint nach anderen Angaben (Vernon, 59) die Wirkung der Luftgeschwindigkeit auf das Katathermometer eher geringer zu sein als ihre Wirkung auf die Leistungsfähigkeit des schwer arbeitenden Menschen.

Ein Einwand ist gegen die Verwendung des Kata erhoben worden: daß wenn es für die Verwendung des menschlichen Körpers einen guten Maßstab gibt, dieser letztere selbst ja auf Temperatureinflüsse anders reagiert, je nachdem ob er nackt oder bekleidet und wie er bekleidet ist. Man hat deshalb auch (17, S. 238) versucht, das Kata zu bekleiden. Es ist natürlich, daß dadurch sowohl beim trockenen als auch beim nassen Katathermometer (dieses letztere in der Art umkleidet, daß von der feuchten Umhüllung, durch eine Luftschicht getrennt, sich eine zweite trockene Hülle befindet oder eine zweite feuchte etwas enger anliegend) die Zeit, die das Kata zum Abkühlen braucht, eine größere und damit der Katawert ein kleinerer wird, und daß dadurch seine wohl bestehende Überempfindlichkeit gegen Luftbewegung herabgesetzt wird. Natürlich hängt der so erhaltene Katawert sehr von der Art der Umhüllung (verwendeter Docht) ab, und Armspach und Ingels (3) verlangen mit Recht für diese Untersuchungen eine Standard-Umhüllung. Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß bei diesen Versuchen doch unbewußt der Gedanke mitspielt, mit dem Kata den menschlichen Körper und seine Verhältnisse nachahmen zu wollen, was dem ursprünglichen Gedanken des Katathermometers, der ja nicht bezweckt, den menschlichen Körper nachzuahmen, sondern nur ein Maß für die Abkühlungskraft der umgebenden Luft zu gewinnen, widerspricht.

Das Medical Research Board (40, S. 9) kommt zu dem Schlusse:

1. Daß in allen Teilen der Welt atmosphärische Verhältnisse, die von uns auf Grund der objektiven Katamessungen als unbefriedigend bezeichnet wurden, sich — durch das subjektive Gefühl des Beobachters geprüft — als schwer erträglich erwiesen haben.

2. Daß überall, wo dies subjektive Gefühl durch den objektiven Maßstab der gewerblichen Leistung kontrolliert werden konnte (begrifflicherweise in kleinerer Zahl als die bei 1. erwähnten Beobachtungen) sich verringerte Leistungsfähigkeit herausstellte.

3. Daß in einem merkbaren oder in einem großen Teil von Betriebsabteilungen in gewissen Industrien mit hoher Sterblichkeits- oder Erkrankungsziffer an allen oder bestimmten Krankheiten, die durch das Kata festgestellten Luftverhältnisse unbefriedigende waren. So stieg in der Schuhindustrie, der Druckerei, Töpferei und Baumwollindustrie die Sterblichkeit mit dem Sinken des Wertes der Abkühlungskraft.

4. Daß bei genauen Experimenten durch geübte Beobachter die bei 1. und 2. erwähnten (allgemein statistischen) Unterschiede bestätigt wurden.

5. Daß das Tempo des Stoffwechselvorgangs des menschlichen Körpers rasch und in erheblichem Maße auf die atmosphärischen Bedingungen antwortet, im Sinne der in früheren Berichten enthaltenen auf Katamessungen sich stützenden Erwägungen.

Allerdings nicht ganz so zuversichtlich in bezug auf die Leistungsfähigkeit des Katathermometers klingen die Ausführungen Vernons am Schlusse des 5. Kapitels des eben genannten Buches: „Es ist offenbar, daß die Wohlbehagensziffer für die Luftverhältnisse — abgesehen von der Arbeit des nackten Mannes bei hoher Temperatur — nicht durch eine einzige Ziffer ausgedrückt werden kann. . . . Da die Abkühlungsziffer des Naßkata nur von der Naßtemperatur und der Luftgeschwindigkeit abhängt, könnte man denken, daß der Naßkatawert

einen guten Index für das Wohlbehagen bei Feuchtigkeit geben kann. Leider ist dies nicht so, da die Kleidung die Vergleichbarkeit zwischen der Abkühlungskraft des Naßkata und der des Körpers aufhebt, selbst mehr als dies beim Trockenkata der Fall ist.“

„Es gibt keinen einzigen Index für Wohlbehagen bei Luftverhältnissen, aber es ist sicher, daß die Naßtemperatur ein viel besserer Index für Wohlbehagen ist als der Taupunkt . . . Trockenkata ist sehr bedeutungsvoll und wenn bekannt, daß die Temperatur eine angemessene ist, gibt es einen guten Index des Wohlbehagens unter gewöhnlichen Verhältnissen. Sein größter Wert liegt in der Tatsache, daß durch ihn die Luftgeschwindigkeit berechnet werden kann.“

Aber gerade Vernon ist es, der — wie wir noch sehen werden — neuerdings mit großer Energie für die Vorzüge des Katathermometers eintritt.

Wenn wir uns die Kompliziertheit der ganzen Verhältnisse klar machen, so müssen wir zu der Überzeugung kommen, daß es ganz unmöglich ist, irgend ein Instrument<sup>1</sup> zu finden, das uns einen vollständigen und klaren Maßstab für die Einwirkung der atmosphärischen Verhältnisse der umgebenden Luft auf den menschlichen Körper gibt.

Schon beim unbelebten Körper erfolgt die Wärmeabgabe an die umgebende Luft durch Strahlung, Leitung und — wenn es sich um feuchte oder feucht erhaltene Körper handelt — durch Verdampfung.

Die Abgabe durch Strahlung ist abhängig von Temperatur und Wassergehalt der umgebenden Luft; die Abgabe durch Leitung von Temperatur, Wassergehalt und Bewegung der Luft; die Abgabe durch Verdampfung von Temperatur, Feuchtigkeitsverhältnissen und Bewegung der Luft.

Dabei kommt bei der Feuchtigkeit wieder in Betracht der absolute Gehalt der Luft an Wasser, der für die Abgabe durch Leitung von Bedeutung ist und die relative Feuchtigkeit sowie das Sättigungsdefizit, die von Bedeutung für die Verdampfung sind. Schon bei dem unbelebten feuchten Körper wäre in Betracht zu ziehen, daß mit Steigen der Temperatur der Außenluft die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung sich verringert, die durch Verdampfung größer wird, auf die wieder der relative Feuchtigkeitsgehalt der Außenluft von größtem Einfluß ist. Die Wärmeabgabe durch Leitung und Verdampfung wird weiter auf das stärkste beeinflußt durch die Luftbewegung, die von der Oberfläche des Körpers die durch Wärmeabgabe an sie wärmer, durch Dampfabgabe feuchter gewordenen Luftschichten abführt.

Der menschliche Körper erzeugt bei allen seinen Verrichtungen Wärme; von der erzeugten Wärme muß er, um die ihm zuträgliche Temperatur aufrecht zu erhalten, dauernd Wärme abgeben. Diese Wärmeabgabe erfolgt unter normalen Bedingungen in folgender Art:

Durch Strahlung und Leitung . . . . .	73,0%
„ Verdampfung von Feuchtigkeit von der Haut . . . . .	14,5%
„ Verdampfung von Feuchtigkeit von der Lunge . . . . .	7,2%
„ Erwärmen der eingeatmeten Luft . . . . .	3,5%
„ Erwärmen der eingeführten Nahrung . . . . .	1,8%

<sup>1</sup> Verschiedene wenig bedeutungsvolle und wenig gebrauchte Modifikationen des Katathermometer: das elektrische Katathermometer und einige selbstregistrierende Katathermometer (40, S. 48 u. ff.) werden hier übergangen.

Wenn wir die drei letztgenannten außer Betracht lassen, obwohl auch sie Schwankungen je nach äußeren Verhältnissen zeigen, so bleibt Wärmeabgabe von der Haut durch Strahlung, Leitung und Verdampfung übrig. Diese aber findet nicht von einer unverändert bleibenden Oberfläche statt, sondern die feine Wärmeregulation unseres Körpers führt unter dem Einfluß der äußeren Luftverhältnisse zur Veränderung der Oberflächenverhältnisse.

Bei Kälte wird die Wärmeabgabe durch die Haut durch Kontraktion der Gefäße verringert, bei Wärme vermehrt durch Erweiterung der Gefäße, womit aber gleichzeitig die Tätigkeit der Schweißdrüsen und so eine Vermehrung der Wärmeabgabe durch Verdampfung einsetzt. Während also bei einem unbelebten Körper durch Steigen der Temperatur der Umgebung die Wärmeabgabe verringert wird, ist der menschliche Organismus bestrebt, durch Reaktion auf diese Steigerung der Außentemperatur, seine Wärmeabgabe auf entsprechender Höhe zu erhalten. Fügen wir noch hinzu, daß Kleidung, Arbeitsleistung und schließlich auch Gewöhnung von wesentlichem Einfluß auf die Wärmeabgabe des menschlichen Körpers sind, so wird uns die ganze Kompliziertheit des Problems offenbar und die Unmöglichkeit, einen ganz genauen und bei allen äußeren Verhältnissen verlässlichen Maßstab durch Beobachtung unbelebter Gegenstände zu gewinnen. Bei dieser Unmöglichkeit wird uns das Kata-Thermometer als ein sehr leistungsfähiges und ungemein wertvolles Instrument erscheinen.

### 3. Die effektive Temperatur.

Aus den oben gebrachten Darlegungen der verschiedenen Versuche, einen Maßstab für die Temperatur- und Luftverhältnisse zu gewinnen, ersehen wir aber, daß doch vorwiegend das Gefühl des einzelnen, sei es der Versuchsperson, sei es der betreffenden Arbeitergruppe zur Beurteilung und Auswertung der verschiedenen Meßmethoden herangezogen wurde und dies insofern mit einer gewissen Berechtigung, als die meßbaren Unterschiede im Verhalten von Körpertemperatur, Puls u. a. doch immer nur bei schon erheblich verschlechterten äußeren Verhältnissen zur Beobachtung gelangen. Da ist es begreiflich, daß es amerikanischen Forschern als gegebener Weg erschien, die Bedingungen dieses Gefühls direkt zu studieren und es zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen und Messungen zu machen. Die American Society of Heating and Ventilating Engineers und das U.S. Bureau of Mines haben gemeinsam an diesem Problem sowie an anderen Problemen der Ventilation, Heizung und deren Wirkung auf den menschlichen Körper gearbeitet. Über die rein technischen Studien, auch über die Auswertung der physiologischen Feststellungen nach dieser Richtung soll hier nicht berichtet werden; wir wollen hier nur die physiologischen und physiologisch-pathologischen Studien erörtern. Von denen, die diese Versuche ausführten, seien insbesondere erwähnt: R. Sayers, der Chefarzt des Bergwerksamtes; Mc. Connel, einer der Ärzte des Bergwerksamtes — beide Ärzte im öffentlichen Gesundheitsdienst der Vereinigten Staaten, C. P. Yagloglou (später Yaglou genannt), Ingenieur der erwähnten Ingenieur-Vereinigung, Houghten, der Chef des Forschungslaboratoriums dieser Vereinigung. Die ersten Veröffentlichungen darüber stammen von Houghten, Yagloglou (21) und von den letzterwähnten gemeinsam mit Sayers (24).

Die diesbezüglichen Veröffentlichungen sind vor allem in den Transact. of the Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 29—31, enthalten. Es wurden zwei psychrometrische Kammern gebaut, mit allen Mitteln zur Erhaltung oder Änderung der Temperatur und Feuchtigkeit ausgerüstet. Die eine wurde bei ver-

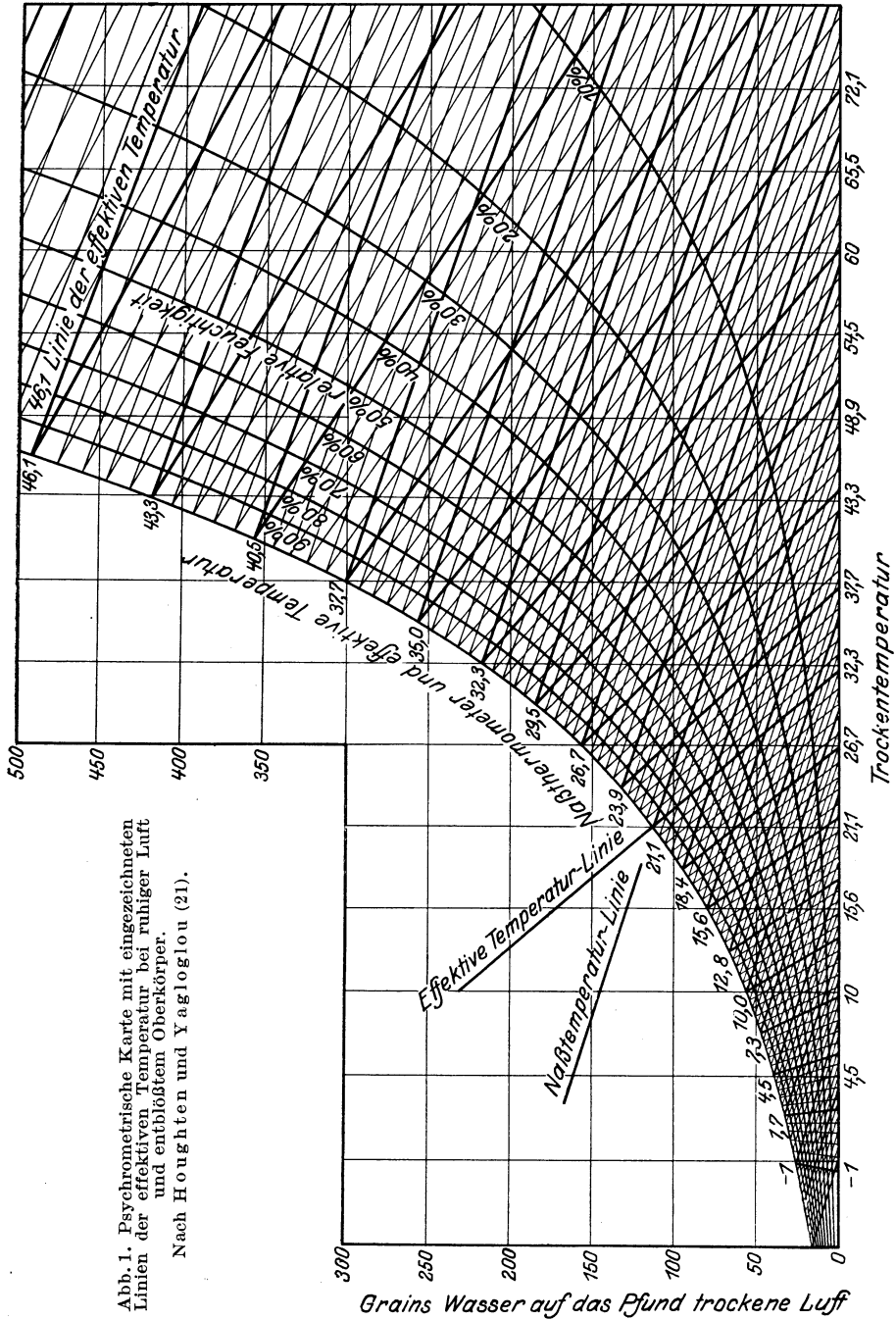


Abb. 1. Psychrometrische Karte mit eingezeichneten Linien der effektiven Temperatur bei ruhiger Luft und entblöstem Oberkörper.  
 Nach Houghten und Yagloglou (21).



hältnismäßig hoher Trockentemperatur und geringer relativer Feuchtigkeit gehalten, die andere bei niedrigerer Trockentemperatur und relativ hoher Feuchtigkeit, und zwar so, daß die Versuchspersonen von der ersten Kammer in die zweite gehend, das Gefühl von kühl hatten. Dann ließ man die Temperatur in der zweiten steigen, bis nach dem Gefühl der von der einen in die andere gehenden Versuchspersonen die Temperatur in beiden gleich war. Zu jedem dieser Versuche wurden drei Personen benützt. Es zeigte sich, daß der Unterschied zwischen der Temperatur, bei der sie (bei ungefähr  $36^{\circ}$ ) einen Raum kühler bis zu der, bei der sie ihn wärmer fühlten, kaum  $0,3^{\circ}$  Trockenthermometer und  $0,5^{\circ}$  Naßthermometer betrug. Nur selten überstieg diese Differenz  $1^{\circ}$ , meist blieb sie erheblich darunter. Ingesamt wurden so 440 Versuche gemacht. Die Resultate wurden zunächst auf eine psychrometrische Karte eingetragen. Die psychrometrische Karte (Abb. 1), wie sie zuerst von Carrier (1911) entworfen wurde, hat auf der Abszisse die Trockentemperatur eingetragen, auf der Ordinate den Feuchtigkeitsgehalt der Luft (Grains an Wasser auf Pfund Luft). Schräg und gebogen durch die Karte ziehende Linien ergeben dann die relative Feuchtigkeit bei jeder Trockentemperatur und jedem Wassergehalt der Luft; die oberste dieser Linien zeigt einen Feuchtigkeitsgehalt von 100% und der Schnittpunkt dieser Linie mit der Linie der Trockentemperatur ergibt dieselbe Naßtemperatur, während von diesem Punkt aus schräg nach rechts abwärts ziehende Linien alle Punkte mit dieser Naßtemperatur verbinden. Aus solcher Karte läßt sich aus zwei gegebenen Größen die dritte jederzeit ermitteln, so aus Trocken- und Naßtemperatur die relative Feuchtigkeit, die an dem Kreuzungspunkt der Linien der beiden genannten Temperaturen abzulesen ist. Dann können wir, indem wir die Trockentemperaturlinie bis zum Feuchtigkeitsgehalt von 100% verfolgen, den Wassergehalt der Luft bei dieser Temperatur zunächst bei voller Sättigung durch Beziehung auf die Ordinate ermitteln und den Wassergehalt bei der ermittelten relativen Feuchtigkeit berechnen. Durch die Einfügung noch weiterer Skalen als Ordinate sind weitere Berechnungen (des Taupunktes und anderes) möglich (s. Murphy, *Transact. of the Americ. soc.* Vol. 29). Zu diesem Liniensystem kam nun ein System von Linien dazu, das alle jene Punkte miteinander verbindet, die für die Versuchspersonen das gleiche Wärmegefühl ergeben. Diese Linien nannten die Verfasser „Linien der gleichen Behaglichkeit“ oder „Linien der effektiven Temperatur“. Diese Linien sind einander nicht parallel; bei  $55,5^{\circ}$  C Naßtemperatur und 100% Feuchtigkeit fällt die effektive Temperaturlinie mit der Naßtemperaturlinie zusammen. Das Gefühl wird durch die Naßtemperatur allein beeinflusst (berechnet durch Extrapolation, da keine Versuchsperson diese Temperatur genügend lange Zeit aushält). Bei  $0^{\circ}$  fällt die effektive Temperaturlinie mit der Trocken-Temperaturlinie zusammen, das Gefühl ist unabhängig von der Naßtemperatur. Unterhalb von  $0^{\circ}$  kehrt sich die Richtung der effektiven Temperaturlinie um — je höher die Naßtemperatur oder die relative Feuchtigkeit, um so größer ist die Abkühlungswirkung der Luft. Die Verfasser nannten diese Linien auch Linien der „effektiven Temperatur“, weil sie alle jene Punkte der Karte miteinander verbinden, die nach den sich in ihnen vereinigenden Komponenten (Naß- und Trockentemperatur) die gleiche Wirkung (effekt) auf den Körper haben, oder richtiger das gleiche Temperaturgefühl hervorrufen. Aber es ist immer zu bedenken, daß diese

Temperatur weder die Temperatur der umgebenden Luft noch die irgend eines anderen Körpers (Thermometers) anzeigt. Begreiflicherweise besteht das Bedürfnis nach ziffernmäßiger Bezeichnung dieser effektiven Temperaturlinien und dieser Temperaturen; diese Benennung wurde nun in der Weise vorgenommen, daß jede Linie die Ziffer erhält, die ihrem Schnittpunkt mit der Sättigungslinie der Feuchtigkeit entspricht. Bei 100% Feuchtigkeit (und unbewegter Luft) sind also alle Temperaturen, die Naßtemperatur, die Trockentemperatur und die effektive Temperatur einander gleich. Die ersten solchen „effektiven Temperaturkarten“ waren für unbewegte Luft entworfen worden. Abb. 2

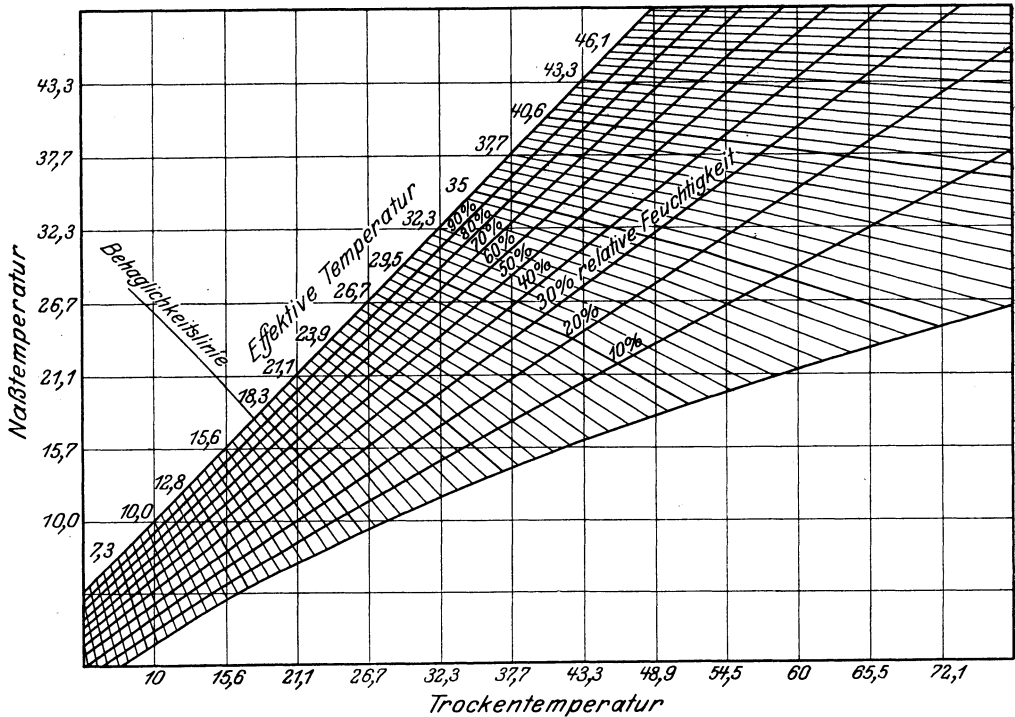
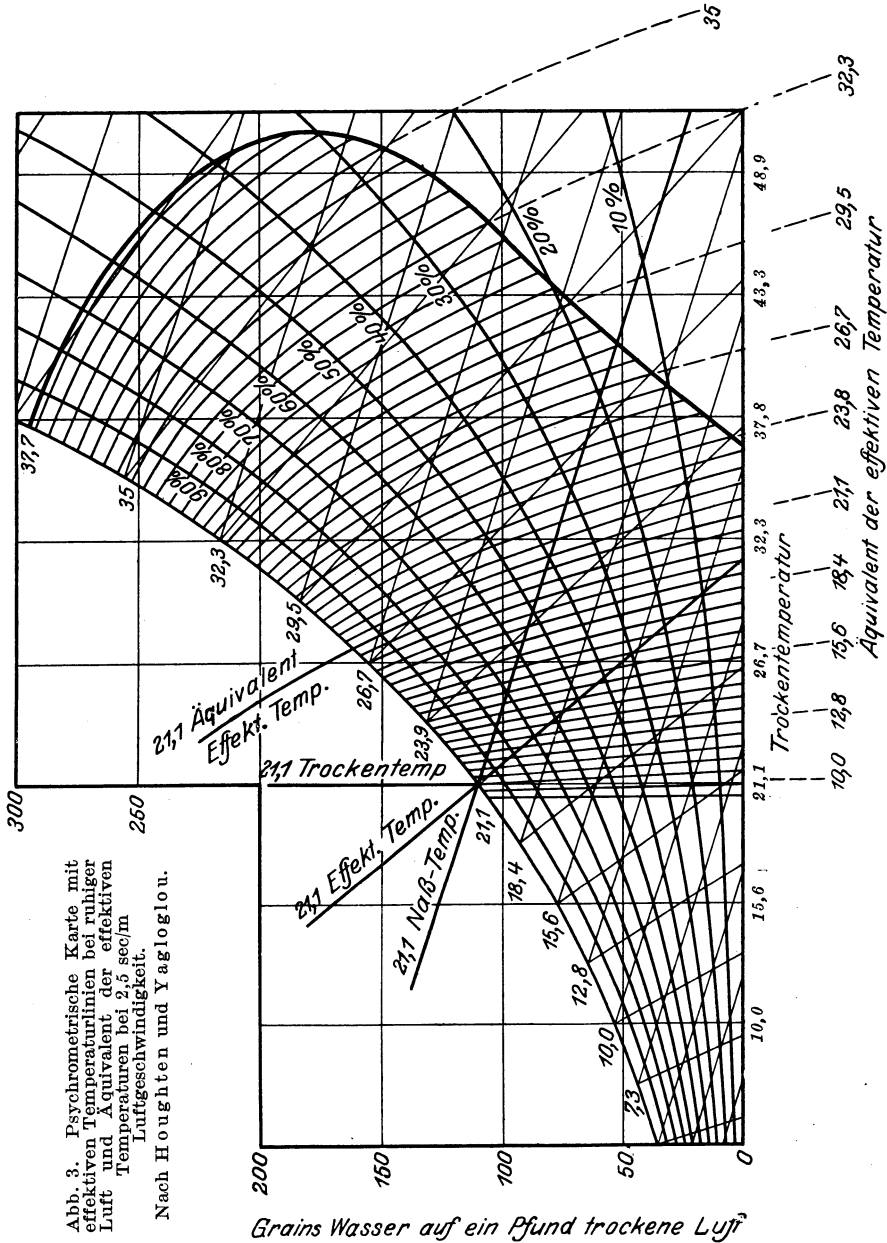


Abb. 2. Karte der effektiven Temperatur bei ruhiger Luft und entblößtem Oberkörper.  
Nach Houghten, Yagloglou, Sayers (24).

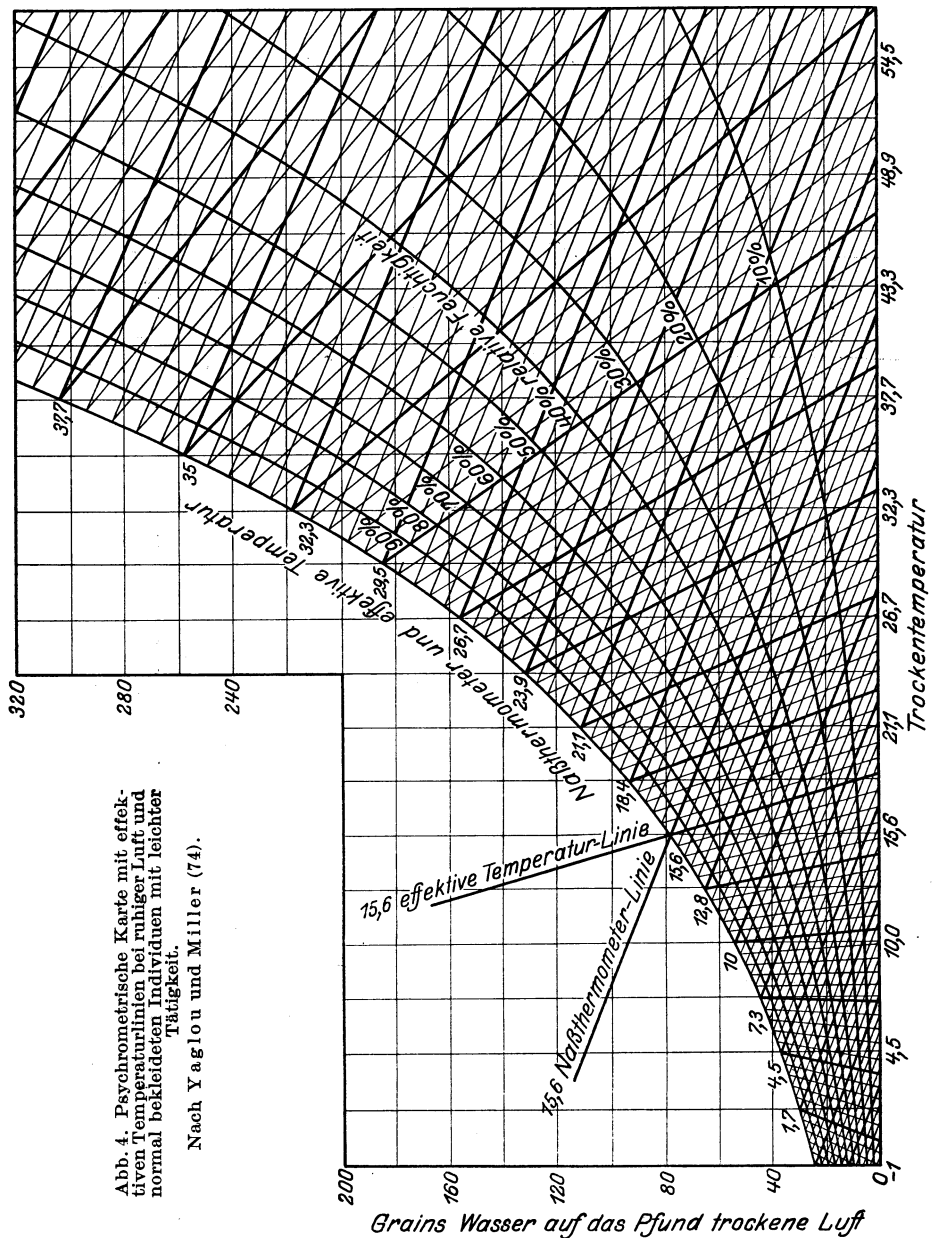
zeigt uns eine Karte der effektiven Temperatur mit Hinweglassung der für unsere Zwecke unnötigen psychrometrischen Linien. Um die Wirkung bewegter Luft festzustellen (23), wurden in der oben erwähnten Kammer weitere Vorrichtungen zur Erzeugung gleichmäßig bewegter Luft eingebaut und nun weitere 1000 Versuche, meist mit 3, zum Teil mit 2 Versuchspersonen gemacht. So wurden Karten der effektiven Temperatur für eine Luftgeschwindigkeit von 0,25 sec/m, 0,5 sec/m, 1 sec/m, 2,5 sec/m (Abb. 3) und 4 sec/m hergestellt. Dabei ergab sich manches Bemerkenswerte. Luftbewegung und Feuchtigkeitsgehalt der Luft vereinigen sich in ihrer Wirkung auf das Gefühl, ihr Zusammenwirken aber ist bei verschiedenen Verhältnissen ein verschiedenes; bei einer Luftgeschwindigkeit von 0,75 sec/m hört von 4,5° nach abwärts, bei Luftgeschwindigkeit von 1,5 sec/m bei 7,3°, bei Luftgeschwindigkeit von 2,5 sec/m

bei 9,5° jede Wirkung der Feuchtigkeit auf das Körpergefühl auf, und die Linien der effektiven Temperatur verlaufen von hier an (bei niedrigeren Temperaturen) parallel zu den Trocken-Temperaturlinien. Je größer die Luftgeschwindigkeit,



um so früher nähert sich die Richtung des Verlaufs der effektiven Temperaturlinien den Trocken-Temperaturlinien (wird früher mit letzteren parallel), um so mehr bekommt die Trockentemperatur Einfluß auf das Temperaturgefühl. Wenn die Temperatur der umgebenden Luft die des Körpers erreicht und der

Feuchtigkeitsgehalt 100% ist, aber auch unter anderen Umständen (vgl. die gekrümmte Linie in Abb. 3), hat die Luftbewegung keinen kühlenden Einfluß mehr. Es gibt also gewisse Bedingungen von Temperatur und Feuchtigkeit, bei welchen



der Luftbewegung keinerlei Wert zukommt. Diese Bedingungen mögen „Neutral“-Bedingungen genannt werden und die Linie, die die entsprechenden Linien verbindet, „Neutrallinie“. Es hat sich für diese kein Unterschied gefunden, wie immer die Luftgeschwindigkeit war. Die Linien der effektiven

Temperatur verlaufen bei Luftbewegung nicht geradlinig, sondern gekrümmt, und zwar stärker bei höherer Temperatur. — Die Linien derselben effektiven Temperatur sind bei Luftbewegung begrifflicherweise auch wesentlich, und zwar nicht gleichmäßig verschoben; würde man die Bezeichnung der effektiven Temperaturlinie bei Luftbewegung ebenso vornehmen wie bei ruhiger Luft, so würden gleichbezeichnete „effektive Temperaturen“ bei verschiedener Luftgeschwindigkeit für das Gefühl verschiedenes bedeuten, denn die der Linie die Ziffernbenennung gebenden Naß- und Trockentemperaturen bleiben ja an sich unverändert, bedeuten aber für unser Gefühl je nach Stärke der Luftbewegung verschiedenes. Die Linie, die dasselbe Gefühl gibt, wie bei ruhiger Luft die

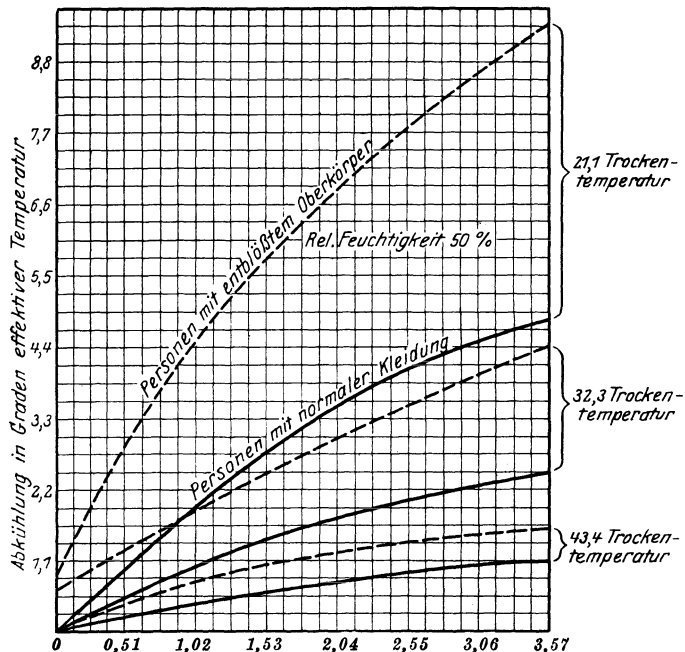


Abb. 5. Einfluß der Kleidung auf die Abkühlungskraft der Luftbewegung bei verschiedener Temperatur und Feuchtigkeit.  
Nach Yaglou und Miller (74).

von 21,0°, die ursprünglich „äquivalent effektive Temperaturlinie von 21,0°“ genannt wurde, beginnt so und verläuft ähnlich wie die von 24,5° bei 0,75 sec/m Luftgeschwindigkeit, wie die von 26,1 bei 1,5 sec/m, die von 28° bei 2,5 sec/m; die Differenz der Zahlen ist die Abkühlungskraft der genannten Luftbewegung bei der betreffenden Temperatur und Sättigung mit Feuchtigkeit. Bei zunehmender Luftgeschwindigkeit steigt die Abkühlungskraft der Luftbewegung anfangs rascher als später; bei Luftgeschwindigkeit über 1,5 Sekundenmeter ist die Abkühlungskraft nahezu eine lineare Funktion der Geschwindigkeit. Begrifflicherweise sind die amerikanischen Forscher dann davon abgekommen, der für das Gefühl identischen effektiven Temperatur bei verschiedener Luftgeschwindigkeit eine verschiedene Bezeichnung zu geben und mit „Äquivalent-Temperaturlinien“ zu rechnen. Sie gehen von der effektiven Temperatur bei vollständig ruhiger Luft aus, nehmen dann die Bezifferung der effektiven

Temperatur auch für verschiedene Luftgeschwindigkeit so vor, daß z. B. effektive Temperatur  $21^{\circ}$  unter allen Verhältnissen für unser Gefühl dasselbe bedeutet.

Alle diese Karten wurden zunächst in der Weise entworfen, daß die Versuchspersonen mit entblößtem Oberkörper die Versuche durchführten. Versuche wurden dann mit Personen in der gewöhnlichen amerikanischen

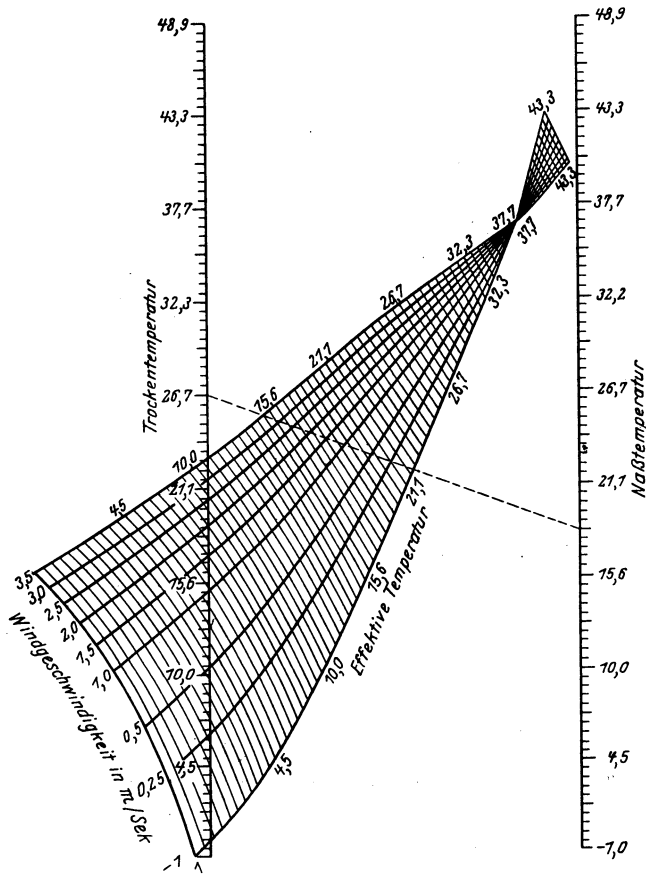


Abb. 6. Thermometrische Karte für die Bestimmung der Beziehungen der effektiven Temperatur zu verschiedener Trocken- und Naßtemperatur und Luftgeschwindigkeit bei Individuen mit entblößtem Oberkörper.

Nach Yaglou (71).

#### Erläuterung für den Gebrauch:

Verbinden wir die Punkte der bestehenden Naß- und Trockentemperatur (z. B.  $18,35^{\circ}$  Naß- und  $26,7^{\circ}$  Trockentemperatur), so gibt uns der Schnittpunkt dieser Linie mit der Linie der bestehenden Luftgeschwindigkeit (z. B.  $0,25$ ) die effektive Temperatur (z. B.  $21,1^{\circ}$ ). — Andererseits ersehen wir daraus, daß, wenn wir bei den gegebenen Temperaturverhältnissen eine effektive Temperatur von z. B.  $15,6^{\circ}$  erzielen wollen, wir für eine Luftgeschwindigkeit von  $3 \text{ sec/m}$  sorgen müssen, zur Erzielung einer effektiven Temperatur von  $21,1^{\circ}$  für eine Luftgeschwindigkeit von  $0,25 \text{ sec/m}$ . Schließlich, wenn die Luftgeschwindigkeit gegeben ist, z. B.  $0,25 \text{ sec/m}$ , und eine bestimmte effektive Temperatur gewünscht wird (z. B.  $21,1^{\circ}$ ), so geben uns durch den Schnittpunkt der entsprechenden Linien gezogene Linien (eine davon ist hier gezogen) an, durch welche Trocken- und Naßtemperatur (z. B.  $26,7^{\circ}$  und  $18,35^{\circ}$ ) diese effektive Temperatur herbeigeführt werden kann.

Kleidung gemacht (71): leichte Baumwoll-Unterwäsche, ein Hemd mit Kragen, ein mittelstarker Wollanzug, Baumwollsocken und Schuhe.

Bei mit Feuchtigkeit gesättigter ruhiger Luft ist die effektive Temperatur nach den Ergebnissen der Untersuchung bei Leichtbekleideten (Abb. 4) und solchen mit entblößtem Oberkörper dieselbe, so daß der obere Anfangspunkt der effektiven Temperaturlinie derselbe ist, also z. B. die 15° effektive Tem-

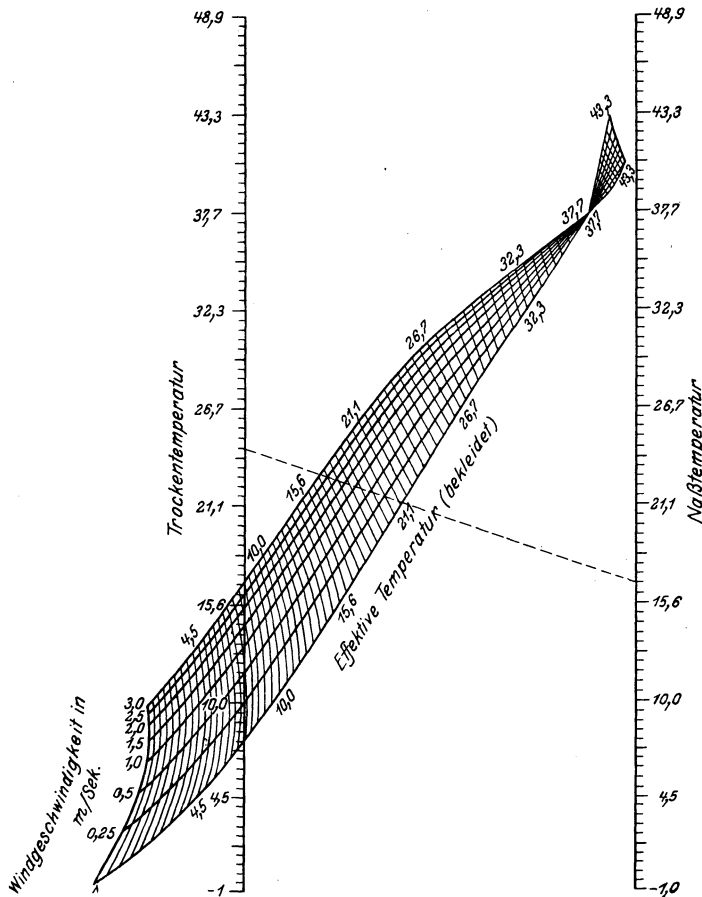


Abb. 7. Thermometrische Karte für die Bestimmung der Beziehungen der effektiven Temperatur zu verschiedener Trocken- und Naßtemperatur und Luftgeschwindigkeit bei normal bekleideten Individuen.

Nach Yaglou (71).

peraturlinie auch hier bei 15° Naßthermometer beginnt. Die Änderung aber tritt bei niedrigerem Feuchtigkeitsgehalt ein und zeigt sich darin, daß unter 34,5° die effektiven Temperaturlinien bei bekleideten Personen steiler als bei halbbekleideten verlaufen, über dieser Temperatur flacher. Es entspricht bei absoluter Trockenheit der Luft eine effektive Temperatur der Luft von 20° C einer Trockentemperatur von 26,2° C beim Bekleideten, jedoch von 29,3° C beim Halbbekleideten. Es kommt also bei gewöhnlicher Temperatur und gewöhnlicher Bekleidung der Trockentemperatur eine größere Bedeutung zu als der Naßtemperatur. Auffallend ist auch, daß beim bekleideten Individuum die

Linie der effektiven Temperatur bei Luftbewegung nicht jene Krümmung zeigt wie beim Halbbekleideten, vermutlich, weil der bekleidete Körper gegen kleinere Änderungen in der Feuchtigkeit nicht so empfindlich ist wie der unbekleidete.

Die Wirkung der Kleidung bei verschiedener Temperaturfeuchtigkeit und Luftgeschwindigkeit zeigt Abb. 5 (36).

Es sind dann Karten konstruiert worden, die rasche Orientierung über alle in Betracht kommenden Verhältnisse ermöglichen, und zwar je eine für Individuen mit entblößtem Oberkörper (Abb. 6) und für normal bekleidete Individuen (Abb. 7). Man kann aus ihnen sofort erkennen, einerseits welche effektive Temperatur bei gegebener Trocken- und Naßtemperatur und Luftgeschwindigkeit vorhanden ist; andererseits kann man rasch erkennen, welche Luftgeschwindigkeit notwendig ist, um bei gegebener Naß- und Trocken-temperatur die gewünschte effektive Temperatur zu erzielen bzw. für welche Trocken- und Naßtemperatur bei gegebener Luftgeschwindigkeit zu sorgen ist, um die gewünschte effektive Temperatur zu erreichen. Letzteres also vor allem Fragen, die für den Techniker von Bedeutung sind.

Eine weitere Aufgabe aber war es, zu bestimmen, welche Temperatur die dem Menschen angenehme ist.

Früher hat man sich nur nach dem Trockenthermometer gerichtet ohne Berücksichtigung von relativer Feuchtigkeit oder der Naßtemperatur. Aus den obigen Ausführungen über die Wirkung der Kleidung geht hervor, daß dem wohl eine gewisse Berechtigung zukommt;  $21,1^{\circ}$  schien die gewünschte Temperatur. In den letzten Jahren hat man dem Naßthermometer große Bedeutung geschenkt und  $13,3^{\circ}$  Naßthermometer als das Wünschenswerte angesehen. Auf der psychrometrischen Karte schneiden sich diese beiden Linien bei  $40\%$  Feuchtigkeit, welcher Punkt einer effektiven Temperatur von  $17,5^{\circ}$  entspricht, so daß eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür spricht, daß dies die „Wohlbehagenslinie“ wäre. Diese Frage wurde aber noch experimentell angegangen (21) mit dem Bestreben, eine „Wohlbehagenszone“ festzustellen. Nach einigen Vorversuchen wurden 130 Personen verschiedenen Geschlechts und Berufs in ihrer gewöhnlichen Kleidung den weiteren Versuchen unterworfen. Jede Versuchsperson hatte anzugeben, ob ihr die Verhältnisse behaglich seien, ob sie eine Änderung wünsche und welche; ein Teil blieb 2 oder 3 Stunden in dem Versuchsraum, ein sehr großer Teil aber nur 15 Minuten oder etwas länger. Das Ergebnis der Untersuchung war, daß  $18^{\circ}$  C als die Wohlbehagenslinie angesehen wurde. Alle Versuchspersonen empfanden  $14,7^{\circ}$  als zu kühl; dies wäre demnach als unterste Grenze, ebenso  $22,6^{\circ}$  als die oberste anzusehen, die in Schulen, Theatern usw. nicht überschritten werden soll.  $18^{\circ}$  C empfanden  $56,2\%$  als sehr behaglich,  $26,3\%$  als behaglich kühl,  $15,4\%$  als behaglich warm,  $2,1\%$  als zu kühl. Die Wirkung der Akklimatisation ist darin zu sehen, daß, wenn die Temperatur von niedrig zu höher steigt, Behagenszahlen und Behagenslinien etwas tiefer sich finden, wenn die Temperatur sinkt, etwas höher. Die Versuche wurden deshalb mit Temperaturwechsel nach beiden Seiten durchgeführt. Bestimmte man die Wohlbehagenszahlen für jeden einzelnen, so ergaben sich erhebliche Schwankungen; die Mittellinie dieser Zahlen schwankt zwischen  $17-20,5^{\circ}$ . Konstruiert man eine allgemeine Wohlbehagenszone in



der Art, daß sie alle Temperatur einschließt, die 50% der Versuchspersonen als behaglich ansehen, so liegt diese Zone zwischen 16,6—20,4°.

Bemerkenswert ist hier, daß im allgemeinen der Amerikaner an wärmere Temperatur gewöhnt ist als der Engländer; der amerikanische Sommer ist wärmer als der englische (dies gilt auch für New York, Pittsburg und andere nördlich gelegene Städte der U. S. A.), und im Winter hält der Amerikaner seine Räume wärmer. So liegt in England die Wohlbehagenslinie um fast 3° tiefer, also bei 15° C. Allerdings wird darauf hingewiesen, daß die Kleidung des Engländers wärmer ist als die des Amerikaners.

Zur Erläuterung des Gesagten und zur klareren Erkenntnis der Bedeutung der „effektiven“ Temperatur sind einige Karten beigefügt.

Abb. 1 zeigt die ursprüngliche psychrometrische Karte, in die die Linien der effektiven Temperatur bei ruhiger Luft und entblößtem Oberkörper eingetragen sind.

Abb. 2 zeigt uns dasselbe in vereinfachter Form bei Beschränkung nur auf die effektive Temperatur.

Abb. 3 zeigt uns den Verlauf der Linien der effektiven Temperatur bei Luftbewegung (2,5 sec/m).

Abb. 4 zeigt den Verlauf der Linien der effektiven Temperatur bei normaler Kleidung und ruhiger Luft.

Abb. 5 zeigt uns den Einfluß der Bekleidung auf die Abkühlungskraft der Luftbewegung.

Abb. 6 ermöglicht in ganz einfacher Weise bei gegebenen äußeren Bedingungen: Trocken- und Naßthermometer und Luftgeschwindigkeit rasch die effektive Temperatur zu berechnen bei entblößtem Oberkörper.

Abb. 7 ermöglicht uns dieselbe Berechnung bei normaler Kleidung.

Da aber doch vielen Personen der Umgang mit solchen Karten ungewohnt ist, so sind auch Tabellen entworfen worden, die sofort ein Ablesen der effektiven Temperatur gestatten, wenn Trocken- und Naßtemperatur und Luftgeschwindigkeit bekannt sind. Diese Tabellen sind festgestellt für leicht bekleidete Personen; für Personen mit entblößtem Oberkörper ist von den angegebenen Zahlen der effektiven Temperatur ein Abzug zu machen, der ebenfalls in den Tabellen angegeben ist. Es seien hier einige dieser Tabellen für eine Luftgeschwindigkeit von verschiedener Größe gebracht (Tabelle 1—4).

Man könnte gegen die effektive Temperatur einwenden, daß sie rein „gefühlsmäßig“ bestimmt worden sei, aber abgesehen davon, daß ja der zuträgliche Katawert größtenteils auch gefühlsmäßig bestimmt wurde, haben verschiedene Versuche (70) gezeigt, daß auch eine gute Übereinstimmung zwischen effektiver Temperatur und den physiologischen Reaktionen besteht (Tabelle 5) und — auch nach den Untersuchungen von Vernon und Bedford (59) (Tabelle 6) — zwischen effektiver Temperatur und Arbeitsleistung. Doch sei darauf hingewiesen, daß die mir bis jetzt vorliegenden amerikanischen Untersuchungen über effektive Temperatur noch einer Fortsetzung und Ergänzung bedürfen, an der nach den gemachten Angaben jetzt bereits gearbeitet wird. Alle Versuche erstrecken sich auf Personen, die ganz leichte Arbeit verrichteten. Notwendig ist die Anstellung von Untersuchungen bei Personen, die schwere Arbeit verrichten; denn je schwerer die Arbeit, um so größer die Wärmemenge, die von dem Arbeitenden abgegeben werden muß, um so größer also auch die Empfindlichkeit

Tabelle 1. Effektive Temperatur für verschiedene Grade des Naß- und Trockenthermometers bei ruhiger Luft.  
Für normal bekleidete Personen bei leichter Tätigkeit<sup>1</sup>.  
Naßthermometer.

Trocken- thermometer	-3,5	-1	1,7	4,5	7,3	9,5	11,1	12,3	13,3	14,5	15,6	16,7	17,8	18,9	20,0	21,1	22,3	23,3	25,0	26,7	29,5	32,3	35,0	37,8	
-1		0	-1																						
1,7		2,7	1,7																						
4,5		5,0	4,8	4,5																					
7,3		7,4	7,4	7,3	7,3																				
10,0			9,6	9,7	9,9	10,0																			
12,3			11,2	11,3	11,7	11,9	12,2	12,3																	
13,9				12,6	12,8	13,1	13,3	13,5	13,8																
15,6				13,5	13,9	14,3	14,5	14,8	15,0	15,3	15,6														
16,7				14,4	14,7	15,0	15,3	15,6	15,8	16,1	16,3	16,7													
17,8				15,3	15,8	16,1	16,2	16,6	16,8	17,1	17,5	17,8													
18,9				16,0	16,4	16,8	17,0	17,3	17,6	17,8	18,2	18,5	18,9												
20,0				16,7	17,1	17,5	17,7	18,0	18,2	18,5	18,9	19,2	19,6	20,0											
21,1				17,3	17,8	18,1	18,3	18,5	18,9	19,1	19,5	19,9	20,2	20,7	21,1										
22,3				17,9	18,3	18,7	18,9	19,2	19,5	19,8	20,1	20,5	20,9	21,3	21,8	22,3									
23,3					18,9	19,3	19,5	19,8	20,1	20,4	20,7	21,1	21,4	21,9	22,4	22,8	23,3								
24,5					19,5	19,9	20,1	20,4	20,7	21,0	21,3	21,7	22,1	22,5	22,9	23,4	23,9	24,5							
25,5					20,0	20,4	20,7	21,0	21,2	21,5	21,9	22,3	22,7	23,0	23,4	23,9	24,5	25,2							
26,7					20,6	21,0	21,2	21,4	21,8	22,2	22,5	22,8	23,2	23,5	24,0	24,5	25,0	25,7	26,7						
28,4						21,7	21,9	22,3	22,6	22,9	23,2	23,5	23,9	24,4	24,7	25,1	25,7	26,6	27,4						
30,0						22,5	22,7	23,0	23,3	23,5	23,9	24,4	24,6	25,0	25,4	25,9	26,3	27,2	28,0	29,7					
32,3							23,6	23,9	24,2	24,5	24,8	25,1	25,5	25,9	26,3	26,8	27,2	28,0	28,8	30,3	32,3				
35,0								24,9	25,2	25,5	25,8	26,2	26,6	26,9	27,4	27,7	28,2	28,9	29,7	31,1	32,9	35,0			
37,8									26,2	26,5	26,8	27,2	27,5	27,8	28,3	28,6	29,0	29,7	30,4	31,9	33,5	35,4	37,8		
40,5										27,4	27,7	27,9	28,3	28,6	29,0	29,4	29,8	30,4	31,1	32,5	34,0	36,0	38,2		
43,3											28,4	28,7	29,0	29,4	29,7	30,0	30,5	31,0	31,7	33,0	34,5	36,3	38,5		
48,9												28,4	30,2	30,6	30,8	31,2	31,6	32,2	32,8	33,9	35,3	37,0	39,0		
																					0,55			0	

<sup>1</sup> Um die effektive Temperatur für Personen mit entblättem Oberkörper zu erhalten, ist von der für den normal bekleideten angegebenen effektiven Temperatur jene Zahl abzuziehen, die in der zugehörigen Umrahmung in Fettdruck angegeben ist.

Tabelle 2. Effektive Temperatur für verschiedene Grade des Naß- und Trockenthermometers bei einer Luftgeschwindigkeit von 0,25 m/sec.

Für normal bekleidete Personen bei leichter Tätigkeit <sup>1</sup>.

		Naßthermometer.																							
		-3,5	-1	1,7	4,5	7,3	9,5	11,1	12,3	13,3	14,5	15,6	16,7	17,8	18,9	20,0	21,1	22,3	23,3	25,0	26,7	29,5	32,3	35,0	37,8
Trocken- thermometer		Effektive Temperatur																							
		-1	1,2	0,6	0	2,7																			
4,5	3,6	3,3	2,9																						
7,3	3,9	6,2	6,1	5,9																					
10,0			8,7	8,8	8,9																				
12,3			10,5	10,7	11,0																				
13,9			11,9	12,2	12,4	12,6	12,7																		
15,6			12,9	13,3	13,5	13,9	14,0	14,3	14,5	14,8															
16,7			13,8	14,1	14,4	14,7	14,9	15,1	15,4	15,7	16,0														
17,8				14,9	15,1	15,5	15,7	15,9	16,2	16,5	16,8	17,2													
18,9				15,5	15,9	16,2	16,5	16,7	16,9	17,3	17,6	17,9	18,2												
20,0				16,2	16,7	16,9	17,3	17,5	17,7	17,9	18,3	18,6	19,0	19,4											
21,1				16,9	17,3	17,5	17,8	18,1	18,3	18,7	19,0	19,3	19,7	20,1	20,6										
22,3				17,6	17,9	18,3	18,5	18,8	19,0	20,4	19,7	20,0	20,4	20,8	21,2	21,7									
23,3					18,5	19,0	19,2	19,5	19,7	20,0	20,3	20,7	21,1	21,4	21,9	22,4	22,9								
24,5					19,2	19,6	19,8	20,0	20,3	20,6	21,0	21,3	21,6	22,1	22,5	22,9	23,4								
25,5					19,8	20,1	20,3	20,6	20,9	21,2	21,6	21,9	22,2	22,7	23,0	23,4	24,0	24,8							
26,7					20,3	20,7	20,9	21,2	21,4	21,8	22,2	22,5	22,8	23,2	23,5	24,1	24,6	25,3	26,1						
28,4						21,4	21,7	22,0	22,2	22,6	22,9	23,2	23,5	24,0	24,4	24,9	25,3	26,1	27,1						
30,0						22,3	22,6	22,8	23,0	23,3	23,6	24,0	24,4	24,7	25,1	25,5	26,0	26,8	27,7	29,4					
32,3							23,4	23,7	24,0	24,4	24,6	24,9	25,2	25,5	26,0	26,5	26,9	27,7	28,5	30,1	32,1				
35,0								24,8	25,1	25,3	25,6	26,0	26,3	26,7	27,2	27,5	27,9	28,6	29,5	31,0	32,8	34,9			
37,8									26,1	26,3	26,6	26,9	27,3	27,6	28,0	28,4	28,8	29,5	30,2	31,7	33,3	35,3	37,8		
40,5										27,3	27,5	27,8	28,2	28,5	28,8	29,2	29,6	30,2	30,9	32,4	33,9	35,8	38,2		
43,3											28,4	28,6	28,9	28,9	29,6	29,9	30,2	30,9	31,6	32,9	34,5	36,2	38,5		
48,9												30,1	30,1	30,5	30,8	31,1	31,5	32,0	32,7	33,9	35,2	36,9	39,1		

<sup>1</sup> Siehe Anmerkung Tabelle 1.

Tabelle 3. Effektive Temperatur für verschiedene Grade des Naß- und Trockenthermometers bei einer Luftgeschwindigkeit von 0,5 m/sec.

Für normal bekleidete Personen bei leichter Tätigkeit<sup>1</sup>.

Naßthermometer.

Trocken-thermometer	-3,5	-1	1,7	4,5	7,3	9,5	11,1	12,3	13,3	14,5	15,6	16,7	17,8	18,9	20,0	21,1	22,3	23,3	25,0	26,7	29,5	32,3	35,0	37,8	
-1																									
1,7																									
4,5																									
7,3																									
10,0																									
12,3																									
13,9																									
15,6																									
16,7																									
17,8																									
18,9																									
20,0																									
21,1																									
22,3																									
23,3																									
24,5																									
25,5																									
26,7																									
28,4																									
30,0																									
32,3																									
35,0																									
37,8																									
40,5																									
43,3																									
48,9																									

Effektive Temperatur.

<sup>1</sup> Siehe Anmerkung Tabelle 1.

Tabelle 4. Effektive Temperatur für verschiedene Grade des Naß- und Trockenthermometers bei einer Luftgeschwindigkeit von 2,5 m/sec.

Für normal bekleidete Personen bei leichter Tätigkeit<sup>1</sup>.

Naßthermometer.

Trocken- thermometer	- 3,5	- 1	1,7	4,5	7,3	9,5	11,1	12,3	13,3	14,5	15,6	16,7	17,8	18,9	20,0	21,1	22,3	23,3	25,0	26,7	29,5	32,3	35,0	37,8	
-1																									
1,7																									
4,5																									
7,3																									
10,0																									
12,3																									
13,9																									
15,6																									
16,7																									
17,8																									
18,9																									
20,0																									
21,1																									
22,3																									
23,3																									
24,5																									
25,5																									
26,7																									
28,4																									
30,0																									
32,3																									
35,0																									
37,8																									
40,5																									
43,3																									
48,9																									

Effektive Temperatur.

<sup>1</sup> Siehe Anmerkung Tabelle 1.

Tabelle 5. Übereinstimmung zwischen effektiver Temperatur und physiologischer Wirkung und Nichtübereinstimmung physiologischer Reaktionen mit einzelnen anderen Luftverhältnissen.

Nach Yaglou: Journ. of industr. hyg. Vol. 8.

Äußere Verhältnisse					Änderung der physiologischen Verhältnisse		
Effektive Temperatur °C	Trocken-temperatur °C	Naß-temperatur °C	Relative Feuchtigkeit %	Tau-punkt	Steigen der Mastdarm-temperatur °C in der Stunde	Zunahme der Pulszahl (Schläge in der Minute) per Stunde	Gewichts-verlust Kilo in der Stunde
41,1	41,1	41,1	100,0	41,1	2,37	104,9	1,262
41,2	48,9	40,3	60,0	39,0	2,61	127,8	1,171
41,3	69,4	38,0	15,0	31,8	2,55	124,2	1,448
38,6	39,0	38,55	99,2	38,5	1,41	56,3	0,863
38,8	54,2	36,4	30,2	32,7	1,36	51,6	0,713
38,5	54,5	35,6	30,0	31,9	1,35	54,3	0,931
38,55	63,3	34,2	15,0	26,7	1,06	42,5	0,678
35,0	36,2	34,8	91,2	34,5	0,47	14,4	0,422
34,9	41,1	33,4	60,0	31,7	0,40	10,3	0,422
35,1	48,9	31,8	30,0	27,3	0,48	14,0	0,390
35,0	62,6	27,6	5,0	12,3	0,42	12,8	0,468
29,5	29,5	29,5	100,0	29,5	0,03	1,0	0,032
31,9	37,3	30,1	60,0	38,3	0,18	6,6	0,227
33,8	46,7	30,1	30,0	25,1	0,29	7,3	0,291
35,1	62,6	27,6	5,0	12,3	0,42	12,8	0,468

Tabelle 6. Ruhepausen<sup>1</sup> und Leistungen<sup>1</sup> in Beziehung zum Naß-Katawert und der effektiven Temperatur.

Nach Vernon, Bedford, Warner (59a).

Naß-Kata-Wert	Beobachtungen		Pause per Stunde in Minuten				Zeit zur Füllung eines Kübels	Temperatur		Abkühlungskraft		Luft-geschwindigkeit in sec./m.	Gefühl von Frische <sup>2</sup>	Effektive Temperatur
	Männer	Kübel	frei-willig	unfrei-willig	durch Reden	Ins-gesamt		Trocken	Naß	Trocken	Naß			
19 zu 16	10	6	4,4	1,8	1,1	7,3	8,0	23,0	18,9	5,6	18,6	0,43	4,4	18,7
15 „ 14	16	8	5,0	0,7	1,0	6,7	8,6	21,2	18,6	4,8	14,6	0,17	3,7	18,7
13 „ 12	17	9	5,4	2,7	0,9	9,0	8,5	27,6	23,1	3,1	12,9	0,23	2,9	24,1
11 „ 10	47	28	5,0	3,7	1,3	10,0	9,2	27,1	23,4	2,8	10,8	0,12	2,4	23,4
9 „ 8	42	21	7,3	3,1	0,7	11,1	9,1	28,5	24,7	2,4	9,0	0,09	1,4	25,9
7 „ 5	6	3	8,1	12,4	1,9	22,4	9,6	29,7	26,3	1,7	6,4	0,05	0,7	27,4

gegen Temperaturerhöhung. Die gleiche Behaglichkeitslinie und die Linie der gleichen effektiven Temperatur wird also für den schwer Arbeitenden beträchtlich tiefer liegen müssen.

<sup>1</sup> Vergleiche hierzu S. 335. <sup>2</sup> Nach besonderer Skala.

Bei Benützung der effektiven Temperatur, insbesondere aber, wenn eine Temperaturangabe enthaltende Vorschrift eine Umwandlung unter Berücksichtigung der effektiven Temperatur erfahren soll, ist folgendes in Betracht zu ziehen:

Die effektive Temperatur hat ihre zahlenmäßige Bezeichnung von der mit Feuchtigkeit gesättigten Luft bei vollständiger Ruhe genommen, also von jener Luft, bei der Trocken- und Naßtemperatur zusammenfallen; das ist aus Zweckmäßigkeitsgründen gerechtfertigt. Es hat aber zur Folge, daß 28° effektive Temperatur diejenige Temperatur des gewöhnlichen (Trocken-)Thermometers bedeutet, die infolge der weiteren Umstände (Sättigung mit Wasserdampf, vollständiges Fehlen von Luftbewegung) die für den Menschen ungünstigste dieser Thermometerhöhe ist. Würde die ziffernmäßige Bezeichnung der effektiven Temperatur von der Trocken- (gewöhnlichen) Temperatur von 28°, aber bei Fehlen von jeder Feuchtigkeit ausgehen, so fiel diese Linie zusammen mit der Linie der effektiven Temperatur, die nach der amerikanischen Bezeichnung als effektive Temperaturlinie von 19,2° gilt. Gingen wir bei der Bezeichnung nicht von ruhiger Luft aus, sondern von einer Luftgeschwindigkeit von 2,5 sec/m (bei 28° Trockenthermometer ohne jeden Feuchtigkeitsgehalt), so würden wir zu einer effektiven Temperatur kommen, die heute als 18,5° bezeichnet wird.

Es wäre also keineswegs am Platze, eine gesetzliche Bestimmung, die eine Verkürzung der Arbeitszeit bei Temperatur über 28° gewöhnlicher Temperatur vorsieht (Steinkohlenbergbau, Allgemeines Berggesetz, § 93c, Arbeitszeit-Verordnung vom 2. 12. 1923), durch eine, die von 28° effektiver Temperatur spricht, zu ersetzen. Will man eine solche Bestimmung, die allein das Trocken-thermometer in Betracht zieht, den modernen Anschauungen entsprechend, durch eine Bestimmung ersetzen, die auch Feuchtigkeitsgehalt und Luftbewegung berücksichtigt, ohne dabei aber eine tatsächliche Änderung vorzunehmen, so müßte man feststellen, wie heute im Steinkohlenbergbau bei einer Temperatur von 28° in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sich Feuchtigkeitsgehalt und Luftbewegung verhalten und käme so zu einer Höhe der effektiven Temperatur, die als Grenzzahl die heute geltende ersetzen könnte.

Wesentlich anders als im Kohlenbergbau liegen die Verhältnisse im Kali-bergbau. Dort ist als Grenzzahl 30° C festgesetzt (Verordnung des Oberberg-ammtes Claustal, 10. 4. 1911 und des Oberbergammtes Halle vom 26. 2. 1927), aber die Luftfeuchtigkeit ist dort eine sehr viel geringere, so daß dort wahrscheinlich eine niedrigere effektive Temperatur als im Kohlenbergbau der bisherigen Grenzzahl entsprechen würde.

Über die Vorzüge des Katawertes hat sich zwischen Vernon, der früher dem Katawert selbst mit einer gewissen Kritik gegenüberstand und Yaglou ein lebhafter Meinungsstreit entwickelt.

Vernon (54) verfißt die Vorzüge des Kata gegenüber der effektiven Temperatur. Er beanstandet, daß bei dem Wechsel der beiden Kammern dem Moment der Akklimatisation nicht Rechnung getragen wird, daß im gewöhnlichen Leben der plötzliche Übergang von einem Raum zum andern mit sehr verschiedener Temperatur nicht vorkommt und daß daraus sich eine Ungenauigkeit ergebe, andere Resultate, wenn man vom kalten zum warmen als vom warmen zum kalten Raum übergehe. Yaglou (72) weist darauf hin, daß die Temperaturdifferenz zwischen beiden Kammern in vielen Fällen beim

Versuch nur 1,5 betrug, also Akklimatisation bei Feststellung von Linien effektiver Temperatur überhaupt nicht in Frage käme, sondern nur für die Wohlbehagenslinien und -zonen von Bedeutung sei, daß aber bei der Feststellung dieser kein Kammerwechsel stattgefunden habe.

In einer weiteren Schrift über die Arbeit in Kohlenbergwerken führen Vernon und Bedford (59a) aus, daß wenn die Leistungen der beobachteten Arbeiter nach effektiver Temperatur (in Gruppen von unter  $20^{\circ}$  bis über  $26,7^{\circ}$ ) geordnet werden, der Unterschied zwischen den Leistungen der Gruppen mit höchster und niedrigster effektiver Temperatur nur 10—15% beträgt (Tab. 7, S. 336), während wenn die Einordnung nach der Größe des Naß-Katawertes erfolgt (zwischen 16—19 und 5—7), die Differenz zwischen der Leistung bei höchstem und niedrigstem Katawert 41% beträgt. Auch scheint aus einer weiteren Tabelle hervorzugehen, daß bei annähernd gleichem Katawert, trotz verschieden hoher effektiver Temperatur die Leistungsfähigkeit doch unter Umständen annähernd dieselbe sein kann, wenn die Höhe der effektiven Temperatur vor allem auf hohe Trockentemperatur zurückzuführen ist, dabei aber eine erheblich höhere Luftgeschwindigkeit besteht. Doch ist diese Tabelle aus dem Grunde nicht vollkommen klar, weil mit dem Ansteigen der effektiven Temperatur doch ein Ansteigen der bei der Arbeit eingeschobenen Ruhepausen einhergeht. Vernon und Bedford erklären diese Differenz zwischen ihren Untersuchungen und denen der Amerikaner über effektive Temperatur damit, daß die von ihnen beobachteten Arbeiter schwere Arbeit verrichteten und sehr stark schwitzten, also auf sie — ebenso wie auf den Naß-Katathermometer — nur die Naßtemperatur von Einfluß war, während im Pittsburger Laboratorium nur leichte Arbeit verrichtet wurde, also dort auch Trockentemperatur von Einfluß auf das Gefühl ist. Betrachtet man aber die übrigen in dieser Untersuchung von Bedford und Vernon enthaltenen Tabellen, so sieht man, daß eigentlich überall die Übereinstimmung zwischen Leistungsfähigkeit, Ruhepausen einerseits, Katawert und effektiver Temperatur andererseits eine sehr gute ist (s. Tabelle 5), nur vielleicht bei hoher Trockentemperatur und etwas größerer Luftgeschwindigkeit bei effektiver Temperatur eine nicht ganz entsprechende.

Auf das eben erwähnte Material stützt sich Vernon auch in einer anderen Arbeit (55). Auch hier zeigt uns eine Tabelle die gute Übereinstimmung der Änderungen in der Leistungsfähigkeit mit den Änderungen an den Naß-Katawerten und der effektiven Temperatur. Bei der anderen Gruppierung aber erweist sich die effektive Temperatur als ein weniger guter Maßstab: Die Leistungsfähigkeit ist bei  $24,8^{\circ}$  effektiver Temperatur mit hoher Luftgeschwindigkeit etwas größer (108%) und die Pausen kürzer als bei  $21,5^{\circ}$  mit geringer Luftgeschwindigkeit. Verfasser meint, daß die effektive Temperatur allzuwenig den Einfluß der Luftgeschwindigkeit berücksichtigt, diese aber auch von dem Naß-Katawert unterschätzt wird. Er meint, daß die effektive Temperatur bei leicht arbeitenden Personen ein schlechterer Maßstab des Wohlbefindens ist als der Trockenkata, bei schwer arbeitenden Personen ein schlechterer als der Naßkata.

In derselben Nummer des Journ. of industr. hyg. faßt Yaglou (73) die Ergebnisse seiner und seiner Mitarbeiter bisherigen Arbeiten zusammen, zeigt, in welcher guten Übereinstimmung sich die Kurven der effektiven Temperatur mit denen, die das Ansteigen von Mastdarm-Temperatur und Puls zeigen,



auch bei schwerer Arbeit sich befinden, wie von einem bestimmten Punkt an die Leistungsfähigkeit des Arbeiters entsprechend dem Steigen der effektiven Temperatur sinkt.

Wenn ich den Eindruck, den ich von dem gegenwärtigen Stande der Angelegenheit habe, zusammenfassen soll, so scheint mir das Katathermometer gewiß wertvoll; da aber auch seine Auswertung, soweit es sich nicht um schwerarbeitende Personen handelt, nach dem „Gefühl“ der Versuchspersonen oder anderer Personen erfolgt, so erscheint es mir als zweckmäßiger, sich gleich direkt auf dieses Gefühl zu berufen, nicht den Umweg über das Katathermometer zu gehen, sondern die effektive Temperatur als den verlässlicheren und richtigen Maßstab anzuerkennen und anzuwenden. Auch bei schwerer Arbeit und hoher Temperatur haben wir — und dies geht auch aus den Untersuchungen von Vernon und Bedford hervor — einen gut verwendbaren Maßstab in der effektiven Temperatur; vielleicht daß hier der Naß-Katawert ihr etwas überlegen ist; aber die endgültige Entscheidung hierüber können erst weitere Untersuchungen bringen.

Technisch ist die Bestimmung der effektiven Temperatur — durch Ablesen eines Trocken- und eines Naßthermometers und Bestimmung der Luftgeschwindigkeit — vielleicht etwas einfacher als die Handhabung des Katathermometers. Eine Schwierigkeit sowohl der Bestimmung der Luftgeschwindigkeit als auch des Gebrauchs des Katathermometers liegt wohl darin, daß die Luftgeschwindigkeit (und damit der Katawert) an verschiedenen Stellen eines und desselben Raumes eine verschiedene ist.

Der Vorzug der effektiven Temperatur scheint mir darin zu liegen, daß sie sich mit unseren sonstigen Vorstellungen, unserer gewöhnlichen Betrachtungsweise und unseren gesetzlichen Bestimmungen leichter in Übereinstimmung bringen läßt als der Katawert.

## II. Verschiedene andere Untersuchungen.

### 1. Allgemeine Untersuchungen.

Wenden wir uns nun jenen Arbeiten zu, die nicht nach einem Maß suchen, das möglichst in einer Zahl die Wirkung der umgebenden Luft auf den Menschen charakterisiert, sondern die versuchen, die Wirkung verschiedener Verhältnisse der Außenluft auf den Menschen festzustellen, so sind das, was uns die zahlreichen Arbeiten bisher geben, nur einzelne Mosaiksteinchen, die sich aber noch keineswegs zu einem einheitlichen Bilde zusammenstellen lassen.

Von den Arbeiten, die die einschlägigen Fragen nach verschiedenen Richtungen hin studiert haben, sei hier vor allem der auf Grund zahlreicher Experimente und großzügig durchgeführter Untersuchungen erstattete „Report of the New York state commission on ventilation (1923) (45)“ erwähnt. Es wurden insgesamt 113 Versuchspersonen unter verschiedenen Verhältnissen beobachtet.

Bei mehrstündigem Aufenthalt in einem Raum von 20° C, 50% Feuchtigkeit sank die Mastdarmtemperatur um 0,44° C durchschnittlich, bei 30° C und 80% Feuchtigkeit stieg sie um 0,14° C, bei 38° C und 86% Feuchtigkeit um 0,6° C; die stärkste Steigung unter den Versuchspersonen betrug 2,4°. Auch der Puls stieg erst bei 38° C und 86% Feuchtigkeit in nennenswertem Maße,

und zwar um 28 Schläge in der Minute. In wärmerer Luft sank der Widerstand der peripheren Gefäße, die Schnelligkeit des Blutstromes stieg. Die Leistungsfähigkeit wurde zunächst in der Art geprüft, daß jeder innerhalb eines Versuchs soviel Arbeiten leisten sollte als er konnte. Es wurde bei 30° C und 80% Feuchtigkeit um 28% weniger Arbeit geleistet als bei 20° C und 50% Feuchtigkeit. Weitere Untersuchungen zeigten, daß bei 20° C mit Frischluftzuleitung (Luftbewegung) die Arbeitsleistung, deren Tempo dem einzelnen überlassen aber deren Ergebnis bezahlt wurde, größer war (100) als ohne Frischluftzuleitung (91,1%). Etwas größer war die Differenz bei 24° C. Auch war bei Gesamtbetrachtung die Arbeitsleistung bei 24° C kleiner (84,6%) als bei 20° C (100%). Es ergibt sich folgende Reihenfolge:

20° und Frischluftzuleitung	20° ruhig	24° und Frischluftzuleitung	24° ruhig
100	91,1	85,2	76,6

Erwähnenswert scheinen mir mit diesen Untersuchungen in Zusammenhang stehende Untersuchungen am frisch herausgeschnittenen Katzenmuskel (Lee und Scott, *Americ. Journ. of physiol.* Vol. 11, p. 486. 1916). Nach 6stündigem Aufenthalt des Tieres war, wenn wir die Dauer der Leistungsfähigkeit und die geleistete Arbeit bei der Temperatur von 21° C mit 52% Feuchtigkeit gleich 100 setzen,

bei 24° C mit 70% Feuchtigkeit die Dauer der Leistungsfähigkeit 97%, die geleistete Arbeit 85%,

bei 33° C mit 90% Feuchtigkeit die Dauer der Leistungsfähigkeit 89%, die geleistete Arbeit 76%.

Bei geistiger Arbeit konnte die New Yorker Kommission keinen Unterschied in der Leistungsfähigkeit feststellen.

Was die direkte Wirkung auf die Gesundheit anbelangt, so fand die Kommission bei Arbeitern, die hoher Temperatur und Feuchtigkeit ausgesetzt sind, in auffallend hohem Prozentsatz atrophische Rhinitis. Die Nasenschleimhäute lassen die sonst bei Kältewirkung eintretende Verringerung von Schwellung und Sekretion vermissen. Diese Erscheinungen sind so häufig und so ausgesprochen, daß sie als disponierende Faktoren für bakterielle Infektionen der oberen Luftwege nicht gering geschätzt werden dürfen. In Tierexperimenten wurde dann ermittelt, daß bei der Mehrzahl der Tiere (Kaninchen), die bei 30° C gehalten wurden, während 3 Wochen die Bildung der Hämolysine verzögert war (gegenüber den bei 20° C gehaltenen), und ebenso zeigten die meisten der bei 30° gehaltenen Kaninchen ein geringeres Agglutinierungsvermögen im Vergleich zu den bei 20° gehaltenen.

Erwähnt sei schließlich noch, daß durch komplizierte Versuchsordnung der Einfluß verschiedener Temperaturen, Feuchtigkeit und Luftgeschwindigkeit auf eine feuchte Schafhaut mit einer Temperatur von 37° C zu bestimmen versucht wurde. Es sind dann Tabellen aufgestellt worden für alle die Kombinationen von Temperatur, Feuchtigkeit und Luftbewegung, die auf den Quadratzentimeter einer solchen Haut den Verlust von 0,361 Calorien in der Minute ergeben. Ein Auszug aus der Tabelle sei hier gebracht:

Luftgeschwindigkeit in sec/m	Lufttemperatur			
	10°	20°	30°	37°
		relative Feuchtigkeit		
1,00	50	13,4	—	—
2,04	—	70,0	32,0	18,3
3,24	—	100,0	49,0	30,0
26,60	—	—	100,0	65,2

Anna Baetjer (4) konnte keine Wirkung hoher Temperaturen (32° bis 37,7° C bei 60—90% Feuchtigkeit) auf das Nervensystem feststellen; Sehnenreflexe, Sehschärfe, Schnelligkeit und Richtigkeit des Addierens blieben unverändert. Auch die Genauigkeit und Sicherheit der Bewegung (Einführen und Ruhighalten eines Stäbchens in einem Ring) und die Fähigkeit, den ausgestreckten Arm ruhig zu halten, erfuhren, solange durch Einfügen von Pausen Ermüdung vermieden wurde, keine Verringerung. Bei Wegfall der Pausen trat Unsicherheit und Unvermögen, den Arm ruhig zu halten, früher auf. Herz und Gefäßsystem zeigten sich durch hohe Temperatur und Feuchtigkeit ungünstig beeinflussbar.

Young, Breinl, Harris, Osborne (Proc. of the roy. soc. of biol. sciences. London 1920. Vol. 91, Nr. 636. Series B) haben in tropischem Klima Untersuchungen angestellt; Arbeit und feuchte Hitze wirken da beide zusammen zum Steigen des Blutdrucks, des Pulses, der Mastdarmtemperatur.

## 2. Physiologische Wirkungen.

Eine größere Anzahl von Untersuchungen sind unternommen worden, um im Experiment die Wirkung erhöhter Temperatur auf den menschlichen Organismus festzustellen. Berücksichtigt wurden von den einzelnen Untersuchern in verschiedenem Maße: Hauttemperatur, Körpertemperatur (Mund-, Achselhöhlen-, Mastdarmtemperatur), Pulszahl, Atmung, Grundstoffwechsel.

Daß der Mundtemperatur wenig Bedeutung zukomme, da sie ungenau sei, durch Art und Schnelligkeit der Atmung allzusehr beeinflusst werde, geben, wie gleich betont sei, alle übereinstimmend an.

Arbeiten liegen sowohl von Vernon als auch von den oben genannten Amerikanern vor.

Vernon fand im Selbstversuch (40, Part. 5), daß die Grenze des Erträglichen in unbedecktem Zustande (durchschnittlich) 29,8° Naßtemperatur war, 27,2° in leichtbedecktem, 26,9° in mäßig bedecktem Zustande war. Er machte dabei Bewegung, stieg in der Stunde während 44 Minuten je 4 m in der Minute auf Stufen hinauf, 16 Minuten ruhte er; Körpertemperatur, Puls und Atmung stiegen an; war er unbedeckt, so stellten sich nach 1/2 Stunde, war er bedeckt erst nach 2 Stunden konstante Verhältnisse ein. Er betont nachdrücklich den Einfluß der Akklimatisation, die ihn anfangs 28,1°, später 31,4° (unbedeckt) als die Grenze des Erträglichen erscheinen ließ, die Pulszahl, die in den ersten Versuchen auf 131 stieg, erreichte bei späteren nur 120 Schläge, auch die Atmung paßte sich besser an, die Schweißmenge stieg mit der Akklimatisation.

Mit bei weitem höheren Versuchstemperaturen haben Mc. Connel und Houghten (30) Versuche durchgeführt. Die höchsten erreichten Temperaturen und die Dauer, durch die sie erträglich waren, zeigt folgende Tabelle:

Trockentemperatur	Naßtemperatur	Relative Feuchtigkeit	Dauer in Minuten
44,7	44,7	100	35
70,0	37,7	15	45

Die 3 Versuchspersonen blieben zunächst 2 Stunden in voller Ruhe in einem gutventilierten Raum von gewöhnlicher Temperatur. Dann wurden Puls, Atmung, Körpertemperatur, Hauttemperatur, Blutdruck gemessen, das Körpergewicht bestimmt; im Versuchsraum selbst blieben sie womöglich 3 Stunden. Doch war dies nicht immer möglich; es wäre bei den höheren Temperaturen früher der Tod eingetreten. Es wurden während dieser Zeit zum Teil durch außerhalb des Versuchsraumes stehende Registrierapparate die genannten Körperfunktionen gemessen, außerdem mittels des Haldaneschen Apparates CO<sub>2</sub>-Ausscheidung, O-Aufnahme bestimmt. Der Schweiß wurde gesammelt und in verschiedenen Portionen untersucht. Nach Verlassen der Versuchskammer wurden die Versuchspersonen abermals gewogen. Die Versuche ergaben, daß das beste Maß für das körperliche Befinden die Pulszahl war, bei 135 Puls traten unangenehme Gefühle auf, bei 160 wurde der Zustand unerträglich. Ein weniger gutes Maß für die Erträglichkeit einer Temperatur für ein Individuum als die Pulszahl ist die Steigerung der Körpertemperatur. In einem Falle konnte die Versuchstemperatur nur kurze Zeit ertragen werden, obwohl die Erhöhung der Körpertemperatur nur 1,4° betrug, während in einem anderen Falle ein Ansteigen um 4,5° ertragen wurde. In beiden Fällen war eine Erhöhung der Pulszahl um 80 vorhanden. Der Anstieg der Pulszahl geht bei verschiedenen Personen verschieden rasch vor sich. Die ansteigende Kurve der Mastdarmtemperatur zeigt weitgehenden Parallelismus mit der des Versuchsraumes. Ein Einfluß auf die Atmung nach bestimmter Richtung konnte nicht festgestellt werden. Der stündliche Gewichtsverlust schwankte ganz nach den Temperaturverhältnissen zwischen 100 g und 1,7 kg. Bei langsamer Zunahme der Temperatur und der Feuchtigkeit sank zunächst der Blutdruck, bei höherer Temperatur und Feuchtigkeit aber stieg der systolische, sank der diastolische Blutdruck. Alle Experimente wurden bei körperlicher Ruhe, in unbewegter Luft und bei entblößtem Oberkörper vorgenommen. Die Grenze, bis zu der die atmosphärischen Bedingungen vollständig ausgeglichen werden konnten (kein Steigen des Pulses, kein Sinken des Blutdrucks) zeigte große Verschiedenheiten, als oberste hierfür wurden 32,3° festgestellt, meist lag sie viel tiefer.

Erwähnt seien hier die Versuche, die mit den niedrigsten effektiven Temperaturen durchgeführt wurden:

Effekt. Temperatur	Durchschnittliches Ansteigen in der Stunde		Verlust an Gewicht
	der Mastdarmtemperatur	der Pulszahl	
28,3	0,14	2,9	150 g
27,3	0,11	2,7	125 g
28,1	0,14	0,7	160 g

Bei den höchsten Versuchstemperaturen waren die Verhältnisse natürlich ganz andere.

Effektive Temperatur	Versuchsdauer	Durchschnittliches Ansteigen in der Stunde		Verlust an Gewicht stündlich
		der Mastdarmtemperatur	des Pulses	
44,5	48 Min.	3,7	203,9	2 kg

Bemerkt sei noch, daß bei diesen Versuchen — im Gegensatz zu Vernon, der im allgemeinen mit viel niedrigeren Temperaturen arbeitete — ein körperlicher Zustand, bei dem Gleichgewicht eintritt, ein weiteres Ansteigen der Veränderungen ausbleibt, nicht festgestellt wurde.

Die hauptsächlichsten subjektiven Beschwerden waren während des Versuchs Unruhe, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen; die beiden letztgenannten Erscheinungen steigerten sich, Durst trat ein, Rötung der Augen (wie Versuche zeigten, vor allem auf die Wirkung des Schweißes zurückzuführen), dann Druck auf der Brust, das Sprechen wurde schwierig, Schwindel und Verwirrtheit folgten.

Die Erschöpfung nach den Versuchen, über die auch Vernon klagte, waren nach kürzer dauernder Einwirkung hoher Temperatur- und Feuchtigkeitsgrade nicht so groß als nach länger dauernder Einwirkung mäßig hoher Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnisse.

In einem weiteren Aufsatz weisen Mc. Connel, Houghten und Philips (31) darauf hin, daß diese Versuche praktischen Zwecken dienen, um der Industrie zu zeigen, wie weit und mit welcher Leistungsfähigkeit hohe Temperaturen ertragen werden können und vor allem gilt dies für die Bergwerksbetriebe. Bei Naßtemperatur von 23,9—26,7° ist noch keine nennenswerte Änderung in Rectaltemperatur, Pulszahl und Blutdruck zu verzeichnen, bei Steigen der Naßtemperatur steigt zunächst langsam die Reaktion des Körpers darauf und von 32,2° an beginnt ein rasches Steigen, bei 40° Naßtemperatur ist die Pulszahl verdoppelt. Die effektive Temperatur stimmt besser mit der physiologischen Änderung überein als die Naßtemperatur. Eine hohe Korrelation besteht zwischen Pulszahl, Mastdarmtemperatur, Blutdruck und Naßtemperatur. Noch besser ist die Korrelation mit effektiver Temperatur, während die Trockentemperatur nur wenig Übereinstimmung mit den physiologischen Reaktionen zeigt:

Korrelationsziffern zwischen physiologischen Veränderungen einerseits, Naßtemperatur und effektiver Temperatur andererseits.

	Mastdarmtemperatur	Pulszahl	Systolischer Blutdruck
Naßthermometer . . . . .	0,930	0,906	0,752
Effektive Temperatur . . . . .	0,975	0,961	0,880

Es sind dann die Versuche in derselben Art in bewegter Luft fortgesetzt worden (32), und zwar bei einer Luftgeschwindigkeit von 1 sec/m und 2 sec/m,

und zwar stets bei 5 Personen. Die oberste Grenze, bei der der Körper (im günstigsten Falle) die Wärmesteigerung auszugleichen vermag, liegt nun bei  $35^{\circ}\text{C}$  bei 1 sec/m Luftgeschwindigkeit (gegenüber  $32,3^{\circ}$  bei ruhiger Luft), aber bei Verdoppelung der Luftgeschwindigkeit verdoppelt sich nicht deren Wirkung. Günstige Wirkung der Luftbewegung tritt aber nur dann ein, wenn die Außentemperatur unter der Körpertemperatur ist, darüber hinaus verschlechtert die stärkere Luftgeschwindigkeit die Pulszahl. Es besteht kein deutlicher Einfluß der Luftbewegung auf die Dauer, während der hohe Außentemperatur (effektive Temperatur von oder über der Körpertemperatur) ertragen werden kann. Auch

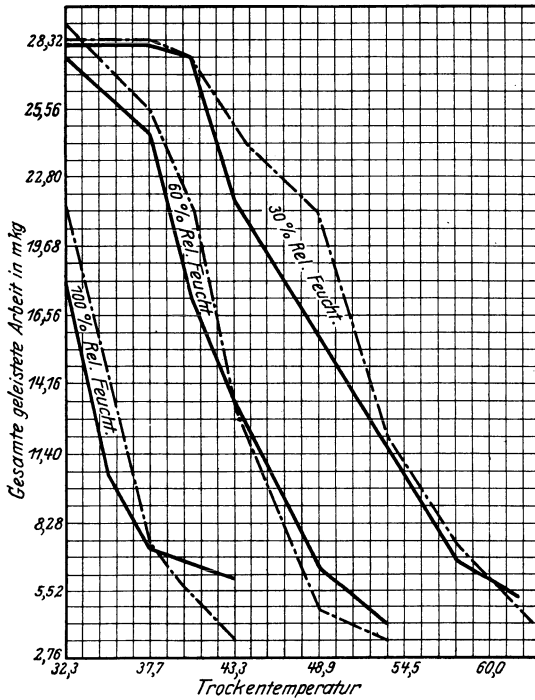


Abb. 8. Leistungsfähigkeit der Versuchspersonen in ruhiger und bewegter Luft.

— Arbeit in ruhiger, — · — in bewegter Luft.  
Nach Mac Connell und Yagloglou (36).

sonst konnten — immer bei Temperaturen, die über der Körpertemperatur liegen — keine bemerkenswerten Verschiedenheiten von den Beobachtungen in ruhiger Luft festgestellt werden. Über die Wirkung der Luftbewegung ist bereits bei den Darlegungen über die Herstellung der Karte (S. 306 u. ff.) gesprochen worden, ebenso über den Einfluß der Kleidung. Sonst bestätigen diese Versuche bei bewegter Luft die früher bei unbewegter Luft gemachten, auch hier erschien die Pulszahl der beste Index für die Wirkung der Temperatur auf den Körper.

Dann wurden (36) arbeitende Individuen bei ruhiger Luft und bei bewegter Luft in den Versuchskammern untersucht. Die Versuchspersonen hatten ein Gesamtgewicht (Gewicht einschließlich Reibung) von 18 kg 1,52 m hoch zu heben,

was für einen Hub  $27,7\text{ kg/m}$  ergibt. In 5 Minuten hatten sie das Gewicht 75mal zu heben, dann rasteten sie 5 Minuten. Sie arbeiteten mit entblößtem Oberkörper. Bemerkenswert ist, daß die Versuchspersonen (stets 3—4) bei  $37,7^{\circ}$  mit 30% relativer Feuchtigkeit 4mal soviel leisten konnten als bei 100% Feuchtigkeit, bei 60% relativer Feuchtigkeit bei einer Temperatur von  $32,3^{\circ}$  5mal soviel leisten konnten als bei Temperatur von  $48,9^{\circ}$ .

Wie Temperatur, Feuchtigkeit, Luftbewegung auf die Leistungsfähigkeit wirken, zeigt deutlich die Abb. 8. Der durchschnittliche Anstieg der Mastdarmtemperatur war bei Personen, die stündlich  $11565\text{ kg/m}$  Arbeit leisteten, ungefähr doppelt so hoch als in der Ruhe. Auch ist der arbeitende Körper keineswegs instande wie der ruhende bei  $32,3^{\circ}$  effektiver Temperatur (im günstigsten Falle) sich im Wärmegleich-

gewicht zu erhalten. Diese Grenze liegt viel tiefer. Leider wurden die Versuche nicht bis zu dieser Temperatur herab durchgeführt. Aber bei einer Versuchsanordnung mit einer effektiven Temperatur von 27,7° ergab sich im Durchschnitt ein stündlicher Temperaturanstieg von 0,25°, ein Pulsanstieg von 13 Schlägen (bei einem Individuum 21 Schläge) und ein stündlicher Verlust an Körpergewicht von 400 g. Etwas anders waren die Zahlen bei einer effektiven Temperatur von 30°. Dieselben Personen hatten bei einer Luftgeschwindigkeit von 2 sec/m eine Erhöhung der Temperatur um 0,25°, der Pulszahl um 7, einen Verlust an Körpergewicht von 700 g. Auch zeigte eine Reihe von Kurven das Steigen des systolischen und das Fallen des diastolischen Blutdrucks schon bei einer Trockentemperatur von 29,5° und einem Feuchtigkeitsgehalt von 30%, was einer effektiven Temperatur von 22,3° entspricht. Ehe ein Anstieg erfolgte, war aber erst ein Sinken auch des systolischen Drucks bei noch niedrigerer Temperatur zu erwarten gewesen, so daß die Wirkung auf den Blutdruck bei noch niedrigerer Temperatur beginnt. Alle Veränderungen traten bei Arbeitsleistung stärker auf als bei ruhendem Körper. Erwähnt sei noch beispielweise, daß ein Verlust an Körpergewicht um 1800 g in der Stunde bei ruhendem Körper und 2 sec/m Luftgeschwindigkeit bei einer Naßtemperatur von 40°, bei Arbeit aber und 1,75 sec/m bereits bei 35° eintrat. Jedenfalls ersehen wir schon aus den obigen Zahlen wie tief unter der effektiven Temperatur von 28° die Temperatur liegt, bei der der menschliche Organismus das Gleichgewicht im Wärmehaushalt zu erhalten vermag.

Zur Erklärung dieser Wirkung der körperlichen Arbeit bei hoher Temperatur seien hier die von Hill (16) zitierten Folgerungen von Lusk nach den Beobachtungen von Becker und Hämläinen (Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 31. 1914) erwähnt. Danach erzeugen über die 77 Calorien hinaus, die ein ruhender Mann stündlich erzeugt, bei ihrer Arbeit:

	Stündlich Calorien	Danach berechnete Hill die Trockenkatawerte, die für jede der Arbeiten notwendig sind
der Schneider . . . . .	44	5,44
„ Buchbinder . . . . .	81	6,88
„ Metallarbeiter . . . . .	141	9,76
„ Steinmetz . . . . .	300	15,44

Eine weitere Arbeit der Amerikaner (37) hat den Grundstoffwechsel studiert. Die Versuche zeigten, daß ober- und unterhalb der gewöhnlichen Luftverhältnisse der Grundstoffwechsel steigt (daß die Nahrungsaufnahme steigt hat auch Moß gezeigt). Zwischen 21—29,5° effektiver Temperatur ist er konstant und beträgt 7,2 (auf den Quadratmeter Körperoberfläche in der Stunde), bei der uns angenehmsten Temperatur von 18,36 werden 7,3 Liter CO<sub>2</sub> ausgeschieden, 7,70 Liter O aufgenommen. Über 29,5° steigt der Grundstoffwechsel sehr rasch. In der Zone von 24—28,4° effektiver Temperatur werden 36 Calorien auf den Quadratmeter Körperoberfläche in der Stunde erzeugt; von 29,5° an macht der Körper gewaltige Anstrengungen, um dem Temperaturanstieg entgegenzuwirken.

Als dieses Referat bereits dem Abschluß nahe war, kam mir eine „Übersicht über die Literatur über die physiologische Wirkung von abnormer Temperatur und Feuchtigkeit“, verfaßt von Sayers und S. Davenport (46) zu. Sie behandelt das Thema mit großer Gründlichkeit, bringt außer einer geschichtlichen Einleitung noch eine größere Anzahl interessanter Angaben über die ersten wissenschaftlichen Schritte auf diesem Gebiete und bespricht dann alle auf diesem Gebiete erschienenen Arbeiten. Aus den Schlußsätzen sei hervorgehoben: Die Einflüsse der Luftverhältnisse zeigen sich im Schwanken der Sterblichkeitskurve nach den Jahreszeiten. Kälte scheint besser vertragen zu werden als Hitze; abnorme Temperatur wird am besten von Männern zwischen 30—40 Jahren ertragen. Bei  $0^{\circ}$  fällt die effektive Temperaturlinie mit der Trocken-Temperaturlinie zusammen; hier ist nur die Trockentemperatur für unser Befinden von Bedeutung. Über  $55,5^{\circ}$  ist nur die Naßtemperatur von Bedeutung. Maßgebend für die Grenze der Behaglichkeit und Erträglichkeit der Außentemperatur ist nicht ihr Einfluß auf die Körpertemperatur, sondern der auf die Pulszahl. Bei 135 Pulsen tritt Unbehagen ein, bei 160 ernste Störung. Luftbewegung mindert bis  $36,8^{\circ}$  die unangenehme Wirkung höherer Temperatur. Darüber hinaus bringt Luftbewegung keine Erleichterung. Die obere Grenze für Arbeitsverrichtung ist Trockentemperatur von  $37,7^{\circ}$  bei 30% Feuchtigkeit und  $32,3$ — $35^{\circ}$  bei feuchtigkeitsgesättigter Luft. Gewöhnliche Kleidung verringert die kühlende Wirkung der Luftbewegung auf die Hälfte. Die Unfallziffer ist am geringsten zwischen  $18,3$ — $20,6^{\circ}$  Temperatur. Leichtes Steigen der Temperatur steigert die Wirkung gewisser Gifte (Kohlenoxyd, Senfgas, Blei).

### 3. Verhältnisse in Fabriken.

Eine größere Anzahl von Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Einfluß hoher Temperatur auf die Leistungsfähigkeit. Über das von der New Yorker Kommission Ermittelte ist oben berichtet worden.

Von englischen Untersuchungen sei aus dem Endbericht des Health of munition Workers committee 1918 die Angabe, die sich auf Untersuchungen von Vernon (50) stützt, erwähnt, daß die Unfälle am wenigsten zahlreich bei Temperatur von  $18,3$ — $20,6^{\circ}$  sind; sie steigen rasch bei höherem Anstieg der Temperatur (sind 30% höher bei Temperatur über  $23,9^{\circ}$ ), langsam bei sinkender Temperatur.

Zahlreiche Untersuchungen finden sich in den Reports of the industrial Fatigue research Board. Es seien vor allem die Angaben über Änderung der Leistungsfähigkeit infolge Temperaturwechsel hervorgehoben. Auch von den übrigen Angaben sei das, was bedeutungsvoll erscheint, kurz erwähnt:

Über die Weißblecherzeugung berichtet Vernon (51): In einer Fabrik mit der durchschnittlich üblichen Ventilation betrug die stündliche Leistung des Betriebes im Durchschnitt von 7 Jahren im August mit einer Durchschnittstemperatur der Außenluft von  $16,4^{\circ}$  96%, im Januar mit einer Durchschnittstemperatur von  $5,6^{\circ}$  103% des Jahresdurchschnittes. In einer sehr gut ventilierten Fabrik betrug die Schwankung etwas weniger von 98—103%, in einer dritten, bei Fehlen jeder künstlichen Lüftungseinrichtung, 91—109%. Die Verringerung der Hochsommer- gegenüber der Winterleistung betrug in der mit guter künstlicher Ventilation versehenen 3%, in der ohne künstliche und



mit schlechter natürlicher Ventilation versehenen 13,4%. Noch größer tritt der Unterschied zutage bei Betrachtung der einzelnen Wochen. Es betrug das Minus in den Fabriken mit künstlicher Ventilation 8% in der heißesten Woche, in denen ohne künstliche Lüftung 11—18%.

Ebenso konnte in einzelnen Stahlwerken [Vernon (52)] bei Siemensöfen eine Differenz der Sommer- zur Winterleistung von 96,2 zu 107,7% bzw. 97,2 zu 102,5% gezeigt werden. In einem anderen Werk verschwanden diese Differenzen mit Einführung des Achtsturentages. Beim Bessemerprozeß war die Differenz geringer. In einem Walzwerk war die Monatsleistung während der Tagschicht im Sommer nur 91,1% gegen 101,3% im Winter, hingegen während der Nachtschicht 99,8% gegenüber 109,0% im Winter. Die Krankenstatistik von 20 000 Stahlarbeitern zeigt, daß auf den Mann 6,5 Krankentage im Jahre kommen, bei den Schmelzern um 23%, den Puddlern um 20%, den Weißblecharbeitern 12% und den Walzwerkerarbeitern 8% mehr. Fast alle diese arbeiten häufig bei hoher Temperatur, während die an der Bahn und beim Kran beschäftigten 8 oder 9% unter dem Durchschnitt bleiben. Die Stahlarbeiter von 25—65 Jahren zeigten eine um 102% größere Sterblichkeit an Erkrankungen der Atmungsorgane, aber um 48% kleinere an Tuberkulose als der Durchschnitt der männlichen Belegschaft. Die Hochofenleute zeigten eine erheblich größere Sterblichkeit als die Stahlwerksarbeiter.

In den Seidenwebereien [Elton (6, 7)] stieg die Leistung zwischen 14,5 bis 18,3° mit der Lufttemperatur. Ein Zusammenhang mit der Feuchtigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Eingehende Untersuchungen über die Raumtemperatur wurden in der Schuhindustrie gemacht [Hambly und Bedford (13)], jedoch weder zu den Gesundheitsverhältnissen noch zu der Leistung in Beziehung gesetzt. Wir sehen, daß die Naß- und Trockentemperatur vom Morgen zum Abend steigt. Die Katawerte fallen. Im ganzen ergaben sich befriedigende Verhältnisse, im Sommer waren die Katawerte niedriger als im Winter und blieben in mehreren Betrieben unter dem Wünschenswerten; im Durchschnitt aller Betriebe waren die Trocken-Katawerte im Winter über 7, im Sommer über 6, die Naß-Katawerte im Winter über 19, im Sommer aber meist unter 18, die Luftgeschwindigkeit in den Arbeitsräumen war im Durchschnitt ungefähr 0,04 sec/m.

In der Töpferei [Vernon und Bedford (56)] sind die Temperaturverhältnisse ungünstiger als in anderen Industrien, die Temperatur ist im Winter oft über 21,1°, im Sommer über 26,7°, der relative Feuchtigkeitsgehalt ist kein abnorm hoher, die Luftbewegung im Durchschnitt 0,09 sec/m im Winter, 0,11 sec/m im Sommer, der Katawert war im Durchschnitt im Winter 5,6, im Sommer 4,5, im Winter ergaben 61% der Beobachtungen Trocken-Katawerte unter 6, im Sommer 89% unter 5. Nach der englischen Statistik war 1900—1902 unter den Töpfern die Sterblichkeit an Phthise und anderen Erkrankungen der Atmungsorgane 2—3mal größer als unter den übrigen Männern derselben Gegend, wobei aber vor allem die Staubwirkung in Betracht gezogen werden muß. Untersuchungen in Geschloßfabriken [Osborne und Vernon (59b)] haben gezeigt, daß die Unfallziffer bei 19,5° die niedrigste ist. Mit dem Fallen der Temperatur sank sie in gleicher Weise bei Männern und Frauen und war bei 11,1° um 35% häufiger, bei Temperatur über 22,3° stieg sie sehr rasch bei Männern, aber nur wenig bei Frauen.

Die Untersuchung über die Feinleinenweberei [Weston (62, 63)] bestätigt die früheren Untersuchungen Haldanes und Legges, daß zwar die hohe Temperatur die Verarbeitung des Materials selbst begünstigt, aber von einer gewissen Grenze an auf den Arbeiter ungünstig einwirkt und die Leistung vermindert. Haldane hatte gezeigt, daß bei 22,8—23,3° Unbehagen bei den Arbeitern eintrat. Es sieht 23,9° als die Obergrenze an, deren Überschreitung nicht gestattet sein sollte.

Untersuchungen in Baumwollwebereien [Wyatt (65)] zeigten ungünstigere Verhältnisse als in den übrigen Betrieben, insbesondere im Sommer betrug da der Katawert bei 43,8% der Betriebe unter 4, bei 45,2% zwischen 4 und 4,9. Auch sank der Katawert im Laufe der Arbeitszeit. Physiologische Untersuchungen und Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit wurden, abgesehen von einigen Messungen der Hauttemperatur an der Wange, nicht gemacht.

Hingegen ist in einer späteren Studie über Baumwollwebereien [Wyatt (66)], in der Untersuchungen über den Verlauf der Leistungskurven angestellt werden, festgestellt, daß die Ermüdung im Sommer stärker eintritt als im Winter. Obwohl mit Zunahme der Temperatur und Feuchtigkeit die Verarbeitungsfähigkeit des Garnes sich hebt, wird doch von einer bestimmten Grenze an die Leistungsmenge geringer, weil der Weber weniger leistungsfähig wird. Die für die Produktion beste Temperatur scheint 21,1—23,9° und 80—86% Feuchtigkeit zu sein.

Sehr ungünstige Verhältnisse ergaben die Erhebungen in den Wäschereien [Smith (49)]: der Trocken-Katawert betrug in 88% der Beobachtungen unter 6,0, ja in 19% unter 2,0 und dies, obwohl die Luftgeschwindigkeit größer war als in anderen Betrieben. Verlässliche Zahlen über die Gesundheitsverhältnisse konnten nicht beschafft werden. (Die im Berichte angeführten lassen keine besondere Schädigung erkennen.)

Unter den Glasarbeitern (8) konnte festgestellt werden, daß in der heißen Jahreszeit die Leistung geringer ist und ebenso, daß die Leistung sank, als durch ein Gebrechen an der Leitung die Luftzublasung versagte. Vernon und Bedford (57) haben in ihren Studien über die Fabriklüftung bei Gelegenheit der Betriebsuntersuchung die Arbeiter befragt und 1666 Äußerungen über die Verhältnisse im Winter, 1308 im Sommer erhalten. Davon bezeichneten 70% die Verhältnisse als „behaglich“. Dabei war der dieser Äußerung entsprechende Katawert meist 6—9, noch nicht selten 5—5,9 und 7—7,9, durchschnittlich 6,6 im Winter, 6,4 im Sommer. Wieviel die Akklimatisierung ausmacht, konnte man in einer Fabrik sehen, bei der die Arbeiter 7,7 Katawert im Winter noch als behaglich empfanden. Dabei differierte der Katawert für dasselbe Gefühl im Winter und im Sommer um 1—2,5 Einheiten, während in einer anderen Fabrik mit gleichmäßigen Temperaturverhältnissen für Sommer und Winter der gleiche Katawert als behaglich galt. Bei Betrachtung der Gesundheitsverhältnisse in den verschiedenen temperierten Arbeitsräumen einer Fabrik ergab sich, daß der wärmste Raum (19,6° Winter-, 25,5° Sommertemperatur, 6,0 Katawert im Winter, 3,7 im Sommer) die höchste Erkrankungshäufigkeit zeigte (2,05 von 100 Arbeitstagen). In einem anderen Raum, der 2,2—4,4° kühler bei kaltem Wetter war, bei warmem Wetter aber ebenso wie die übrigen, war nur bei kaltem Wetter die Erkrankungsquote höher (die durchschnittliche Quote der übrigen Räume betrug 1,55 Tage). Ein anderer Raum, der im Sommer heißer war, hatte nur

in diesem eine höhere Erkrankungsquote. Die Zahlen aber, die den Angaben zugrunde liegen, sind recht klein, in jedem Raum 99—170 Frauen, und die Beobachtungszeit betrug 2 Jahre. Weiter wollen die Verfasser aus der Tabelle schließen, daß gute Luftbewegung die Erkrankungshäufigkeit herabsetzt. Ebenso zeigten in einer anderen Fabrik die Mädchen, die in einem gut ventilierten Raum (mit höherem Katawert) beschäftigt waren, bessere Gesundheitsverhältnisse.

Außerhalb der Untersuchungen auf Veranlassung des Industrial Fatigue Research Board wurden über Anregung von Hill von Edge Untersuchungen über die Verhältnisse in den Druckereien vorgenommen. Die Luftbewegung in diesen Räumen war sehr gering, 0,1 sec/m. In 6 von 36 Räumen war im Winter der Katawert unter 6, sehr geringe Werte finden sich unter der geringen Zahl von im Sommer vorgenommenen Untersuchungen, Trockenkatawerte bis herab zu 1, Naßkatawerte bis herab zu 13.

Erwähnt seien ferner hier noch Untersuchungen Ch. Badhams über die Verhältnisse in der Textilindustrie von Neu Süd-Wales (Report of the director general of public health for the year 1923). Die Gesundheit der Mehrzahl der Frauen, die in jenen Baumwollspinnereien arbeiten, in denen bei vollständig ruhiger Atmosphäre und bei einer Temperatur von über 26,7, selbst bis zu 32,3 ein Feuchtigkeitsgehalt von 50—70% vorhanden ist, ist durch diese Arbeitsbedingungen geschädigt. Aber aus den Zahlenangaben selbst ist dies nicht zu erkennen, weil sie lückenhaft. In diesen Baumwollspinnereien, aber auch meist in den übrigen, war der Trockenkatawert oft sehr gering, stets unter 6, meist zwischen 2—4. Der Naßkatawert war selten über 16, häufig aber 12—15.

Maloney [zit. nach Mavrogordato (39, S. 6)] berichtet, wie oben (S. 298) angegeben, über indische Spinnereien und Webereien und meint, Naßkata von 11° sei genügend und bis 16 vorteilhaft. Die Rechtfertigung hierfür sei in der leichteren Kleidung, im Unbedecktsein ganzer Körperpartien und im geringeren Grundumsatz der Inder gegeben. Ich glaube, daß nicht darin der Grund liegt, sondern in den geringeren Ansprüchen, die Maloney für die Fabrikarbeiterschaft stellt. Aber 16 nähert sich ganz dem Werte von Hill.

#### 4. Verhältnisse in Bergwerken.

Über die Temperaturverhältnisse und die gesundheitlichen Einflüsse von Wärme und Feuchtigkeit in Bergwerken liegt nur eine geringe Zahl von Untersuchungen vor. Doch ist mir leider eine sehr wichtige ältere Untersuchung nicht im Original zugänglich: die Untersuchung von Haldane über die Bergarbeiter in Cornwallles vom Jahre 1904, da der Bericht hierüber vergriffen ist.

Erwähnt seien Untersuchungen von Sayers und Harrington (47), die Versuchspersonen, also Nichtbergleute durch drei aufeinanderfolgende Tage für 1½—2 Stunden in heiße und feuchte Bergwerke einfahren ließen. Sie haben dort keine andere Arbeit verrichtet als daß sie wenige tausend Fuß, (tausend Fuß = 305 m) gegangen sind und die notwendigen Messungen und Beobachtungen gemacht haben. Der Plan, mindestens durch 4—5 Stunden die Beobachtungen anzustellen, scheiterte daran, daß die Personen einen so langen Aufenthalt unter diesen Luftverhältnissen nicht ertragen konnten. Die Versuchspersonen waren nach Verlassen der Grube stets sehr ermüdet; nach Beendigung der Versuche (drei Tage mit zusammen 5 Stunden 25 Minuten Aufenthalt in

der Grube) hatte eine Versuchsperson 2,7, eine andere 2,3 kg an Körpergewicht verloren. Die Temperaturen waren allerdings sehr hoch, Luftbewegung bestand nicht, die Trockentemperatur betrug 33—36,5°, die Naßtemperatur 32,9—35,6° (relative Feuchtigkeit von 96—100%). Die Körpertemperatur stieg beiläufig um 0,55° C in jeder Stunde und erreichte bei einem 39,4°, der Puls stieg schnell bis auf 130—140 Schläge, Schwindel, Nervosität, Unfähigkeit zu denken trat ein. Bei untersuchten Bergarbeitern fanden sie Sinken des Blutdrucks, Ansteigen der Pulszahl aber in viel geringerem Umfang. Die Erscheinungen waren am stärksten bei einem Bergmann, der das erste Mal an sehr heißen Punkten arbeitete. Alle befragten Bergleute und Aufseher gaben an, daß sie sich oft schwindlig und müde fühlen. Doch zeigten die Bergleute im allgemeinen ein kräftiges und gutes Aussehen, was nach Angabe der Verfasser darauf zurückzuführen ist, daß gesunde Leute ausgewählt werden, daß sie nicht angetrieben werden, langsam arbeiten können, daß jeder nur wenige Monate dort bleibt. 50% der Leute arbeiten nur eine Schicht oder weniger. Wenn aber einer eine Woche ausgehalten hat, so bleibt er meist einige Monate. Der monatliche Arbeiterwechsel betrug 100%. Die Leistung betrug kaum 50% des Normalen. 2 Arbeiter in einer Grube mit ruhiger Luft, 35,5° Naßthermometer und 94% Feuchtigkeit leisteten 12 Tonnen per Schicht, während in bewegter Luft, bei 27,9° und 82% relativer Feuchtigkeit sie 30 Tonnen und mehr leisteten. Weitere Versuche wurden bei einer Trockentemperatur von 36,5°, Naßtemperatur von 35° und relativer Feuchtigkeit von 89% gemacht, ferner bei einer Naßtemperatur von 29,7—30° und relativer Feuchtigkeit von 96%. Bei diesen letzten Versuchen war Sinken des Blutdrucks, Steigen der Körpertemperatur und der Pulszahl in der Ruhe gering, leichte Bewegung rief ein Steigen der Pulszahl hervor, stärkere Bewegung, Herauf- und Herabsteigen an einer Leiter ein Ansteigen der Körpertemperatur.

Weitere Versuche haben (1923) (48a, b) dieselben Verfasser an Bergarbeitern gemacht, um dem Einwand, daß bei gelegentlichen Besuchern gemachte Beobachtungen nicht maßgebend seien, zu vermeiden. Sie nahmen als Versuchspersonen 3 an Arbeit an heißen Punkten gewöhnte Bergarbeiter.

Bei vollständig ruhigem Verhalten stieg bei einer Temperatur von 35° bei feuchtigkeitsgesättigter Luft die Körpertemperatur bis zu 39,3°, der Puls auf 156—170, sie waren in Schweiß gebadet, schwach, schwindlig, bei geringster Bewegung atemlos. Ebenso, nur rascher eintretend, waren die Erscheinungen bei Luft von 37,7°, beträchtlich geringer bei 33°. Bei bewegter Luft war die Wirkung bei 33,1° und 98% Feuchtigkeit auf die Körpertemperatur gering, aber stärker bei Temperatur von 35°. Sowie die Luftbewegung aber aufhörte, waren die Verhältnisse sofort sehr drückend. Bis zur Temperatur von 37° (feuchtigkeitsgesättigt) erleichterte Luftbewegung das Ertragen der Verhältnisse, bei Temperatur über 37,8° war bei bewegter Luft die Wirkung auf den Körper noch stärker.

Eine tiefschürfende Arbeit haben Orenstein und Ireland (42) in den süd-afrikanischen Bergwerken gemacht. Sie ließen schwarze Bergarbeiter an besonders konstruierten Apparaten im Bergwerk arbeiten und stellten so die geleistete Arbeitsmenge fest, sowie die dabei auftretenden Erscheinungen und die nach der Arbeit beobachtete Ermüdung, gemessen an der Leistungsfähigkeit am Mossoschen Ergographen. Die Arbeit wurde an verschiedenen Plätzen

verrichtet. Am besten Platz war die Trockentemperatur 17°, naß 15,6°, mit einem Katawert von über 6 trocken, 19 naß. An allen anderen Punkten aber waren die Verhältnisse viel schlechter, durch alle Grade hindurch bis zu 31,1° trocken, 30,6° Naßtemperatur und Katawerten von 0,9 trocken und 4,35 naß. Von ihren Feststellungen sei hervorgehoben, daß an einem Arbeitsplatz von 28° Naß- und Trockenthermometer, einem Trockenkatawert von 2,07—2,32 und einem Naßkatawert von etwas über 7 die Ermüdung mittelmäßig, die Schweißentwicklung sehr reichlich, die Arbeitsleistung kaum die Hälfte der unter günstigen Verhältnissen war. Ein wenig besser war die Arbeitsleistung bei 26,1—26,7° Trocken-, 25,4 Naßthermometer und Trockenkata etwas über 3, Naßkata 11. Die Verfasser kamen zu der Feststellung, daß von 6 Trockenkata und 16 Naßkata an die Leistungsfähigkeit zu sinken beginnt und bei 1,5 trocken und 5 naß nur ungefähr 55% beträgt. Die Körpertemperatur steigt dabei und starke Ermüdung tritt ein. Wenn ein Eingeborener unter Tage bei den üblichen schlechten Verhältnissen ohne längere Ruhepause 4 Stunden arbeitet, so ist dies alles, was er unter diesen Verhältnissen leisten kann.

Verfasser stellen — allerdings ohne hierzu ausreichendes Material — eine Tabelle auf, nach der bei einem

Trockenkatawert . . . . .	1	2	3	4	5	6
die Leistungsfähigkeit beträgt	50%	60%	70%	80%	90%	100%.

Der Tabelle kann wohl nur ein sehr ungefährender Wert beigemessen werden. Die beiden Versuchspersonen waren nach mehrmonatigem Urlaub zur Arbeit zurückgekommen. Es ist besser, solche Personen und Neulinge nicht an schlechten Plätzen zu verwenden. Auch für die Versuche waren sie deswegen wohl nicht voll geeignet.

Nach Angabe der Verfasser haben Beobachtungen gezeigt, daß heiße, feuchte Luft die Widerstandskraft gegen die Tuberkulose herabzusetzen vermag. Lungentuberkulose ist viel verbreiteter unter den Arbeitern, die unter solchen schlechten Verhältnissen arbeiten. Diese Verhältnisse erhöhen noch die Schädlichkeit der Staubeinatmung. Sie weisen — in Übereinstimmung mit Harrington — auf die Schädlichkeit hin, die es mit sich bringt, wenn nach der Arbeit in staubiger, heißer und feuchter Luft der Heimweg in der Kälte angetreten wird.

Über Temperaturverhältnisse in den tiefgelegenen Bergwerken bringt Lewis Daten über Beobachtungen in der Tonapah-Grube in Nevada [zit. nach Yagloglou und Miller (70)] (s. S. 297).

Mavrogordato und Pirow (39) bringen eine Anzahl von Angaben über Temperaturverhältnisse und Luftbewegung in den Bergwerken des Weißwasserlandes. Die Trockentemperatur betrug meist um 26,8°, die niedrigsten Angaben betrafen Orte mit einer Temperatur von 24,5°, die höchsten mit 32,1°. Die Naßtemperaturen waren 0,5—1,5° tiefer, der Trockenkatawert betrug meist 3—4, in einzelnen Fällen 2,4, in einigen etwas über 4, in je einem 9,6 und 11,1 (bei Naßtemperatur von 23,4° und 23°), der Naßkatawert betrug meist zwischen 11—13, in 2 Fällen etwas über 7, in den erwähnten günstigen Fällen 22,7 bzw. 28,6. In diesen beiden letztgenannten war die Luftgeschwindigkeit hoch 1,7 und 2,65 sec/m. In einem Falle mit ungünstigsten Katawerten (2,4 trocken, 7,2 naß) war sie 0,71 sec/m, sonst meist zwischen 0,1—0,25 sec/m. Temperaturmessungen an eingeborenen Arbeitern ergaben, daß, während die ursprüngliche

Körpertemperatur sehr niedrig war, zum Teil unter 36,1 lag, die Körpertemperatur während der Arbeit auf 37,4—37,6 stieg. Anlaß zu diesen Untersuchungen und Veröffentlichungen gaben 4 tödliche Fälle von Hitzschlag. Alle diese Fälle hatten sich bei einer Trockentemperatur von 30,5—32,3, einer Naßtemperatur von 30—32°, einem Naßkatawert von 4,5—7,4 ereignet: Werten, die bei der geringen vorhandenen Luftbewegung einer effektiven Temperatur von ungefähr 30° entsprechen. Bemerkt sei, daß sämtliche Eingeborene Schwarze waren, die wohl weniger hitzeempfindlich sind als Europäer; aber andererseits — und das ist ein Umstand, auf den noch zurückgekommen werden soll — sämtlich Leute, die das erste Mal oder nach langer Unterbrechung das erste Mal an solch heißen Punkten arbeiteten.

Moß (41) stellte eine Reihe interessanter Untersuchungen über Bergleute an. Er fand bei Beobachtung von 60 Arbeitern durch je 7—10 Tage eine durchschnittliche Nahrungsaufnahme von 4711 Calorien; die durchschnittliche Untertage-Temperatur der einzelnen Gruben betrug 12,8—37,3°C, der größte Nahrungsvverbrauch fand sich in den heißesten Gruben: 5925 Calorien. Die Ausgabe eines genau untersuchten Bergarbeiters an Calorien berechnete er mit 4334 Calorien, wozu noch 10% für unverdaute Nahrung kommen. In der Grube Doncaster vorgenommene Versuche zeigten, daß ein ungewohnter Arbeiter nicht soviel Schweiß abgeben kann (im allgemeinen nicht mehr als  $\frac{3}{4}$  kg stündlich) als ein gewohnter, der durchschnittlich die doppelte Gewichtsmenge, in einzelnen Fällen aber stündlich bis gegen 3 kg Schweiß absondert. Bemerkenswert ist auch, daß die Bergleute in heißen Gruben viel mehr Salz zu sich nehmen als in kühleren. So betrug die Menge Kochsalz, die in einer Grube von 12,8°C täglich (aber mit Ausschluß des gekochter Nahrung zugegebenen Salzes) von einem Bergarbeiter verbraucht wurde 12,8 g, in einer Grube von 37,3°C 16,9 g. Haldane wies in der Diskussion zu dem Vortrage Moß darauf hin, daß die Cornwallier Zinngrubenarbeiter eine große Vorliebe für Salzheringe haben (eine ähnliche Vorliebe kann man auch im Ruhrgebiet beobachten. Teleky) und ebenso Stahlwerksarbeiter an heißen Punkten, und daß die Stahlwerksarbeiter in Kanada ihr Bier salzen. Moß beobachtete in einer tiefen, heißen und trockenen Grube unter den Bergarbeitern schwere Muskelkrämpfe und meint, daß diese auf den durch den Schweiß bedingten Kochsalzverlust in Verbindung mit der durch die Trockenheit der Luft bedingten übermäßigen Wasseraufnahme zurückzuführen sind. Trockenheit der heißen Luft, übermäßiges Trinken, fortgesetzte schwere Arbeit sieht er als Vorbedingungen für das Entstehen dieser Krämpfe, die auch bei Schiffsheizern und Stahlwerksarbeitern beobachtet wurden, an. Sowohl Moß selbst als auch Haldane betonen, daß der Umstand wesentlich zur Entstehung der Krämpfe beitrage, daß infolge der schweren Arbeit die Nierensekretion zum Stillstand kommt, die großen Mengen getrunkenen Wassers also nicht ausgeschieden werden. Haldane schätzt die Bedeutung der NaCl-Ausscheidung durch den Schweiß gering ein. Moß hat bei mehreren Arbeitern mit der Darreichung von Kochsalz im Trinkwasser gute Erfolge erzielt. Ich würde in der großen Schweißabsonderung (mit Kochsalzverlust) die Hauptursache sehen: Bei mir traten nach mittelmäßiger körperlicher Anstrengung, langem Radfahren und sehr reichlicher Schweißabsonderung, später dann, nach dem Trinken reichlicher Flüssigkeit und in der Ruhe heftige Muskelkrämpfe auf, also zu dem Zeitpunkte, da von einer Beschränkung der Nierensekretion

keine Rede mehr sein kann. Ich kann durch mit den ersten Gläsern Wasser prophylaktisch genommenes Kochsalz das Entstehen der Krämpfe stets verhüten.

Ganz unvermittelt schließt Moß seine Ausführungen mit der Mitteilung, die Experimente hätten gezeigt, daß der Mensch sich auch an die Arbeit in den tiefsten Gruben akklimatisieren kann, und daß der Akklimatisierte Tag für Tag und Jahr für Jahr ohne irgendeine Schädigung seiner Gesundheit arbeiten kann. Für diese letztere Behauptung finden sich aber in den von ihm angeführten Tatsachen und Experimenten keinerlei Anhaltspunkte.

Eine sehr interessante, bereits oben erwähnte Arbeit verdanken wir auch auf diesem Gebiete Vernon, der gemeinsam mit Bedford (unterstützt von Warner) die Beziehungen zwischen Luftverhältnissen einerseits, Leistung und Unfall andererseits im Kohlenbergbau untersuchte (59a). Im Bergbau gibt, da die Verhältnisse der einzelnen Gruben und selbst innerhalb dieser die der einzelnen Flöze und Arbeitsstellen voneinander durchaus verschieden sind, die Produktion keinen Maßstab für die körperliche Leistung des Arbeiters. Vernon und Bedford haben deshalb als Maßstab einerseits die Zeit benützt, die für das Einfüllen der bereits gewonnenen Kohle in die Transporteimer notwendig war und andererseits die während der Beschäftigung eintretenden Pausen. Diese Pausen sind teils willkürlich und teils unwillkürlich, wie sie sich beim Arbeitsprozeß durch Warten auf Transportgefäße, Vorbeilassen anderer Arbeiter u. dgl. ergeben und Arbeitspausen, die durch Besprechung mit den Meistern und Vorgesetzten hervorgerufen werden. Diese Pausen konnten vor allem bei den 124 Hauern beobachtet werden, während die Einfüllzeit der Transportgefäße vor allem bei Auflagern beobachtet werden konnte. Einen guten Überblick über sämtliche Ergebnisse der Untersuchung gibt die oben gebrachte Tab. 6.

Zu bemerken ist dabei, daß unfreiwillige Pausen natürlich auch auf die Einschaltung von willkürlichen Pausen zum Atemholen, Rasten — die durch sie weniger notwendig werden — von Einfluß sind, man also neben den willkürlichen Pausen auch die Gesamtheit der Pausen in Betracht ziehen muß.

Bemerkenswert erscheint auch die Tabelle 7, weil sich bei ihr eine ziemlich gute Übereinstimmung der Ruhepausen mit der Luftgeschwindigkeit ergibt. Auch die Übereinstimmung mit dem Naß-Katawert ist eine sehr gute, während die mit dem Trockenkata und der effektiven Temperatur eine geringe ist. Werden hingegen innerhalb von 2 Gruben, von denen die eine eine geringe (0,11 sec/m), die andere eine höhere Luftgeschwindigkeit (0,17 sec/m) hat, die einschlägigen Verhältnisse miteinander verglichen, so stimmen die Unterschiede in den Gesamtpausen sehr gut mit den Naßtemperaturen, dem Trocken- und Naßkata und der effektiven Temperatur überein, aber bei den willkürlichen Pausen und der Zeit zum Füllen der Gefäße ergeben sich Abweichungen. Über diese und andere aus dem Material gezogene Schlüsse ist bereits oben (S. 320) gesprochen worden. Ich habe den Eindruck, daß bei Zerlegung des Gesamtmaterials nach Temperaturgraden, Gruben usw. die Zahl der schließlich zugrunde liegenden Einzelbeobachtungen in den einzelnen Revieren so klein ist, daß individuelle Eigenart des einzelnen oder lokal bedingte Unterschiede der Arbeitsverrichtung das Bild stören. — Auch den Zusammenhang zwischen Luftverhältnissen und Unfall haben die Verfasser studiert; wir bringen im Auszug eine Tabelle (Tab. 8), die eine gute Übereinstimmung der Unfallhäufigkeit und Schwere der Unfälle mit

den Katawerten zeigt; die Werte der effektiven Temperatur sind leider nicht angegeben.

Tabelle 7. Ruhepausen und Leistung im Verhältnis zur effektiven Temperatur.  
Nach Vernon, Bedford, Warner (59a) — verkürzt.

Höhe der effektiven Temperatur	Zahl der Beobachtungen	Pause per Stunde in Minuten		Zeit zur Füllung eines Kübels	Produktion <sup>1</sup>	Trockenkata	Naßkata	Luftgeschwindigkeit in sec/m	Gefühl von Frische	Durchschnittliche effektive Temperatur
		Freiwillig	Insgesamt							
0										0
unter 20,0	17	5,9	8,0	8,4	100	5,7	15,2	0,09	4,8	16,8
20,0—21,7	10	3,2	7,0	9,3	92	4,5	15,6	0,36	3,2	20,9
22,3—23,9	41	5,5	8,9	8,8	94	3,3	11,4	0,13	3,0	23,6
24,5—26,1	54	6,3	11,5	9,2	85	2,4	10,1	0,15	1,5	25,5
26,7 u. mehr	16	6,7	13,4	8,4	90	1,8	8,5	0,13	0,7	27,4

Tabelle 8. Unfallhäufigkeit in ihrer Beziehung zum Katawert.  
[Auszug aus einer Tabelle von Vernon, Bedford, Warner (59a).]

	Grube A			Grube B	
	Flöz C	Flöz D oben   unten		Flöz E	Flöz F
Trockenkata . . . . .	5,7	3,4	2,7	2,6	2,6
Naßkata . . . . .	15,2	11,3	10,2	11,1	12,5
Unfälle auf 100 000 Einzelschichten bei Hauern und Förderern (1920—1925)	57	80	84	116	104

Noch bemerkenswerter aber sind die in der folgenden, ebenfalls gekürzt wiedergegebenen Tabelle enthaltenen Angaben über die Sterblichkeit an Pneumonie und Bronchitis:

Je drei Gruben mit durchschnittlicher Tiefe von	Vergleichsweise Sterblichkeitsziffer <sup>2</sup>	Von den Todesfällen kommen in Prozenten auf				
		Phthise	Pneumonie	Bronchitis	Unfälle	andere Ursachen
278	599	10,7	7,1	5,4	12,4	64
444	825	10,4	9,5	7,9	17,2	55

Gewiß haften einer solchen Betrachtungsweise Mängel an. Vor allem störend erscheint mir, daß<sup>3</sup> ein Grubendistrikt mit einer durchschnittlichen Tiefe von

<sup>1</sup> Aus den Rastpausen und der zur Füllung eines Kübels notwendigen Zeit berechnet. Da die Pausen nur vereinzelt während des Füllens, sodann vor allem während der Hauerarbeit beobachtet wurden, ist diese Berechnung nicht exakt. Vergleiche zu diesen Tabellen auch S. 320.

<sup>2</sup> Nach Art der englischen Berufsterblichkeit statistisch berechnet.

<sup>3</sup> Wie aus der Originaltabelle ersichtlich.



372 m in der oberen Gruppe und ein anderer mit derselben Tiefe in der unteren Gruppe auftritt und daß ein weiterer Distrikt von der Betrachtung ausgeschlossen wird. Aber doch erscheint in dieser Gegenüberstellung nicht nur die größere Sterblichkeit der tieferen Gruben überhaupt, sondern innerhalb dieser Sterblichkeit gerade die größere Rolle, die Unfälle, aber insbesondere die Pneumonien und Bronchitis spielen, bemerkenswert. Hinzugefügt sei noch, daß die vergleichswisen Sterblichkeitsziffern an Pneumonien in der ersten Gruppe 34 bis 54 betragen, in der zweiten Gruppe 69—100; die an Bronchitis in der ersten Gruppe 25—39, in der zweiten 45—88.

Ganz in derselben Richtung weist eine Tabelle (Tab. 9), die ich dem Schlußbericht des südafrikanischen Bergmannschwindsucht-Comittes (8) entnehme. Sie ist um so bemerkenswerter, als sie Arbeitergruppen umfaßt, die sonst unter den ganz gleichen Verhältnissen leben und arbeiten, die sich eben nur durch die Temperaturverhältnisse ihrer Arbeitsplätze voneinander unterscheiden. Auch ist das Material ein so großes und umfassendes, daß die Statistik auf Verlässlichkeit Anspruch erheben kann.

Tabelle 9. Untertagtemperatur (Trockenthermometer) in Beziehung zur Sterblichkeitsziffer (auf 1000) für das Jahr 1915/16.

Aus: Final report of the miners' phtthisis prevention committee. Johannesburg, 10. 1. 19. (Chapter V, Ventilation.)

Höhe der Trocken-temperatur	Zahl der Gruben in jeder Temperatur-gruppe	Gesamtsterblichkeit in den Bergwerken jeder Gruppe	Sterblichkeit an Pneumonie	Gesamtsterblichkeit außer Pneumonie	Durchschnittliche Zahl der Untertag beschäftigten Eingeborenen in jeder Gruppe
18,9—20,5	2	13,1	5,1	8,0	3,129
20,6—22,2	14	15,7	6,9	8,8	25,370
22,3—23,3	20	16,4	7,6	8,8	79,296
23,9—25,5	9	17,9	6,5	11,4	21,258
25,5—26,7	8	20,5	8,5	12,0	29,872

Hier begünstigt die weitgehende Gleichartigkeit der Verhältnisse, der akute Verlauf mancher dort vorkommender Todesursachen, insbesondere die bedeutende Rolle, die die Pneumonie spielt, die Aufstellung einer Statistik. Unter anderen Verhältnissen aber, insbesondere dort, wo — wie bei uns — die Sterblichkeitsrate mehr durch chronische als durch akute Erkrankungen bestimmt ist, muß der Wechsel der Belegschaft überhaupt als auch der Wechsel innerhalb der Belegschaft einer Grube an den verschiedenen Arbeitsstellen es unmöglich machen, die Sterblichkeit solcher Arbeiter, die lange Zeit unter schlechten Temperaturverhältnissen gearbeitet haben, gesondert zu erfassen. Vielleicht, daß die Feststellung der Sterblichkeit an Lungenentzündung in verschiedenen Gruben und Arbeitsstellen uns Aufschluß bringen würde.

Die Erkrankungshäufigkeit aber wird — da wir ja nicht die Zahl der Erkrankungen, sondern die der Krankmeldungen erfassen — von mannigfachsten anderen Umständen bedingt, so daß es hier ganz besonders sorgfältiger und genauer statistischer Bearbeitung bedürfen würde, um Klarheit zu gewinnen. Wir haben ja oben eine Reihe von Einzelbeobachtungen und kleinen Statistiken zitiert, die einen Schluß auf die gesundheitlichen Wirkungen der

Arbeit in heißer und feuchter Luft zulassen, die aber doch zu wenig exakt sind und auf zu geringem Material fußen, als daß ihnen zwingende Beweiskraft zukäme. Auch dem oben zitierten Schlußsatz des Medical research council (40), der darauf hinweist, daß mehrfach in Industrien mit hoher Sterblichkeits- und Erkrankungshäufigkeit auch ungünstige Temperaturverhältnisse vorkommen, wird man zwingende Schlußkraft nicht zusprechen können. Auch fährt mit Recht der Bericht fort: „Was aber nicht bewiesen ist, das ist, daß die durch diese Untersuchungen verurteilten Verhältnisse direkt die Erkrankungshäufigkeit oder die Sterblichkeit vermehren, d. h. es konnte nicht gezeigt werden, daß in Fabriken, wo die Luftverhältnisse nach dem Katathermometer-Standard schlecht sind, Erkrankungen und Todesfälle häufiger sind als in dem Durchschnitt der Fabriken der gleichen Art. Auch konnte nicht bewiesen werden, daß die großen Unterschiede in den bekannten Sterblichkeitsziffern der Industrie in einem Verhältnis stehen zu der Verschiedenheit der Luftverhältnisse“ . . . Es möge aber zugleich gesagt werden, daß keine statistische Beweisführung dafür spricht, daß abnorm hohe Sterblichkeitsziffern nur abhängen von dieser einen Art von Verhältnissen.

Und mit Recht setzt der Bericht auseinander, daß so einfache Beweisführung nur möglich ist bei ganz besonders einfach gelagerten Verhältnissen, wie beim Ausbruch einer Typhusepidemie im Bereiche einer verunreinigten Wasserleitung.

Die Verhältnisse, die die Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit bestimmen, sind an sich viel zu kompliziert, als daß, wenn nicht ganz besondere Umstände — so wie in der obigen südafrikanischen Statistik — ihre Erfassung begünstigen, wir hoffen könnten, in den statistischen Zahlenreihen die Wirkung der Temperaturverhältnisse klar und eindeutig zum Ausdruck zu bringen.

## 5. Akklimatisation.

Notwendig erscheint mir auch noch die Angaben, Beobachtungen und Ausführungen über einen Punkt zusammenzufassen und zu besprechen.

Die Wohlbehagenszahlen der Amerikaner, der empfehlenswerte Katawert Hills, die Grenze des Erträglichen bei hoher effektiver Temperatur (und ebenso, aber praktisch wohl von geringerer Bedeutung bei niedriger), die Grenzen des noch erträglichen „Katawertes“ sind weitgehend von der Gewöhnung bestimmt, die selbst im Laufe der Jahreszeiten wechselt.

Alle Verfasser haben die Wichtigkeit der Akklimatisation betont. Vernon (60) hat bei sich selbst festgestellt, daß die Grenze des Erträglichen für ihn bei den ersten Versuchen eine Naßtemperatur von  $28,1^{\circ}$  war, nach wiederholten Versuchen eine Naßtemperatur von  $31,4^{\circ}$ , daß bei den späteren Versuchen die Pulszahl geringer war, die Atmung sich besser anpaßte und die Schweißmenge reichlich wurde. Die Beobachtungen über die Wohlbehagens-Katawerte haben gezeigt, daß die Jahreszeiten zu einer Gewöhnung führen, die Beobachtungen über die Wohlbehagenszonen der Amerikaner, daß bei Übergang von kühler zu warmer Temperatur die Wohlbehagenslinie anders liegt als beim Gang in umgekehrter Richtung. Auf die Wirkung der Gewöhnung an hohe Temperatur weisen zahlreiche Beobachtungen bei den erwähnten Erhebungen in der Industrie hin. Orenstein und Ireland weisen auf die Schwierigkeiten der ersten Schicht

an heißen Orten hin und die allmählich eintretende Gewöhnung. Mavrogardato hat 4 Fälle von Hitzschlag beschrieben und bei zweien davon handelt es sich um Arbeiter, die ihre erste bzw. zweite Schicht verfahren haben, bei einem, der nach längerem Krankenhausaufenthalt wegen Unfallverletzung das erste Mal wieder eingefahren war, beim vierten um einen Arbeiter, der schon eine größere Anzahl Schichten verfahren hatte, aber erst seine zweite Schicht an heißem Orte verfuhr.

Die Beobachtungen von Moß (41) haben gezeigt, daß der Bergarbeiter gleichsam erst schwitzen lernen muß, daß der Ungeübte nicht imstande ist, durch so reichliche Schweißabgabe sich seiner Umgebung anzupassen wie der Geübte. Moß schätzt die Wirkung der Akklimatisation so hoch ein, daß er meint, an die Verhältnisse gewöhnte Leute könnten Tag für Tag und Jahr für Jahr ohne Beeinträchtigung ihrer Gesundheit Arbeit in heißen Gruben verrichten. Alle Beobachter betonen die verringerte Leistungsfähigkeit in hoher Temperatur, und es ist wohl auch in dieser verringerten Leistungsfähigkeit ein größerer, teils ungewollter automatischer aber auch mit Bewußtsein durchgeführter Selbstschutz gegen die schlimmsten Folgen der Arbeit unter ungünstigen Temperaturverhältnissen zu sehen. Wenn aber aus der zweifellos bestehenden Akklimatisation geschlossen wird, „es ist nicht die Gesundheit des Bergarbeiters, die leidet, sondern es ist vielmehr der Geldbeutel des Unternehmers“, so erscheint dieser Schluß durchaus nicht berechtigt.

Es widerspricht doch unseren Anschauungen, anzunehmen, daß durch äußere Verhältnisse bedingte, täglich durch mehrere Stunden andauernde Erhöhung der Körpertemperatur, starke Beschleunigung des Pulses, Sinken des Blutdrucks, aber bei höherer Temperatur dann Steigen des systolischen, Sinken des diastolischen Blutdrucks, daß solch kolossaler Schweißverlust (Moß hat  $1\frac{1}{2}$  bis  $1\frac{3}{4}$  Liter stündlich, in der 5 Stundenschicht 4,5—8,5 kg Verlust an Schweiß festgestellt) dauernd ohne schädlichen Einfluß auf den Organismus sei, weder einzelne Organe (vor allem die Zirkulationsorgane) noch den Gesamtorganismus schädige. Ich möchte hier auf die Akklimatisation der Europäer im Tropenklima verweisen: auch hier findet Akklimatisation statt; auch hier geht diese mit verminderter Leistungsfähigkeit und Leistung einher; aber doch tritt bei längerem Aufenthalt eine nervöse Erschöpfung, eine Schädigung des Gesamtorganismus ein, die nach 2—5jährigem Aufenthalt in den Tropen einen längeren Erholungsurlaub gebieterisch notwendig macht und das Bedürfnis der endgültigen Rückkehr in kühlere Zonen bei fortschreitendem Alter. Besteht auch zweifellos die Möglichkeit einer Akklimatisation an ungünstige Temperaturverhältnisse in gewerblichen Betrieben und im Bergbau, die die augenblickliche Schädigung vermindert, ebenso wie dies bei der Akklimatisation in den Tropen der Fall ist, so spricht doch alles dafür, daß jene ebenso wie diese das Entstehen eines frühzeitigen Aufbrauchs als Folge dauernder abnormer Inanspruchnahme nicht verhindert.

Literatur<sup>1</sup>.

1. Angus: The ventilation of english factories and workshops in hot weather. Journ. of industr. hyg. Vol. 4, p. 479.
2. — The determination of the factor of the kata-thermometer. Journ. of industr. hyg. Vol. 6, p. 20.
3. Armspach and Ingels: Temperature, humidity and air motion effects in ventilation. Transact. Americ. soc. of heat. and ventilat. engineers. Vol. 28, p. 103. 1922.
4. Baetjer: The effect of moderately high temperature and humidity on the central nervous system. Americ. journ. of hyg. Vol. 7, p. 481. 1927.
5. Collis and Pembrey: Proceedings of the physiol. society. 21. 10. 1911. Journ. of physiol. Vol. 43. 1911/12.
6. Elton: An analysis of the individual differences in the output of silk-weavers. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 17.
7. — A study of output in silk weaving during the winter months. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 9.
8. Farmer, Brooks, Chambers: A comparison of different shift systems in the glass trade. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 24.
9. Final report of the miners' phthisis prevention committee. Pretoria 1919.
10. Fiske: The effects of exposure to intense heat on the working organism. Transact. of the 15<sup>th</sup> inter. congr. on hyg. and demog. 3. 1913. p. 655—672.
11. Further report of technical commission of inquiry. New South Wales 1922.
12. Greenburg: Necessity for changes in the ventilation laws of the United States. Americ. journ. of public health. Jan. 1926.
13. Hambly and Bedford: Preliminary notes on atmospheric conditions in boot and shoe factories. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 11.
14. Harrington and Mc Elroy: Determination of the relative comfort of mine working places by means of the kata-thermometer. Bureau of mines reports of investigations. Ser. 2355. May 1922. p. 7.
15. Harvey: The influence of high temperature on the human body with special reference to the heat-stroke. Journ. of pathol. a. bacteriol. Vol. 13. 1909.
16. Hill, Leonhard: The science of ventilation and open-air treatment. Part I. Medical research committee. London 1919.
17. — The science of ventilation and open air treatment. Part II. Medical research council. London 1920.
18. — and Campbell: Cooling power of the atmosphere and comfort during work. Journ. of industr. hyg. Vol. 4, p. 246.
19. — — Observations on metabolism during rest and work with special reference to atmospheric cooling power. Med. research council. Series 73. P. 6. p. 145—186.
20. — Griffith, Flach: The measurement of heat-loss at body temperature by convection, radiation and evaporation. Physiological transactions of the royal society of London. Series B. Vol. 207. 1916.
21. Houghten and Yagloglou: Determining lines of equal comfort. Transactions Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 29, p. 163. 1923.
22. — — Determination of the comfort zone. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 29, p. 361. 1923.
23. — — Cooling effect on human beings, produced by various air velocities. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 193. 1924.
24. — — Sayers: Effective temperatures for still air conditions and their application to mining. Rep. of invest. dep. of the int. bureau of mines U. S. A. Jan. 1924. Nr. 2563.
25. Humbley and Bedford: Preliminary notes on atmosphere conditions in boot and shoe manufacture. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 2.
26. Ingels: Value of the kata-thermometer in effective temperature studies. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 301. 1924.

<sup>1</sup> Manche der hier nach den Transactions American soc. of heat and ventilat. engineers zitierten Aufsätze sind auch, oder in geänderter Form in dem Journal Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers erschienen; ich zitiere hier nur die Transactions.

27. Journal of personnel research. 1925. p. 487.
28. Lewis: Some kata-thermometer observations in Tonapah mines in Nevada. Engineering a. mining journ. 1924. Cit. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 360.
29. Mac Connell and Houghten: Body temperatures and their measurement. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 28, p. 211. 1922.
30. — — Some physiological reactions to high temperatures and humidities. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 29, p. 129. 1923.
31. — — Philips: Further study of physiological reactions. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 29, p. 353. 1923.
32. — — Yagloglou: Air motion, high temperatures and various humidities. Reaction on human beings. Transact. Americ. soc. of heat a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 166. 1924.
33. — and Sayers: Some effects on man of high temperatures. Report of investigation. March 1924. Ser. Nr. 2584. Dep. of the interior bureau of mines. U. S. A.
34. — and Yagloglou: Correlation of skin temperatures and physiological reaction. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 305. 1924.
35. — — The kata-thermometer, its value and defects. Rep. of invest. dep. of the interior bureau of mines. U. S. A. Jan. 1924. Nr. 2565.
36. — — Work test conducted in atmospheres of high temperatures and various humidities in still and moving air. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 31, p. 101. 1925.
37. — — Fulton: Basal metabolism before and after exposure to high temperatures and various humidities. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 31, p. 123. 1925.
38. — — — Basal metabolism before and after exposure to high temperatures and various humidities. Public health reports. December 5. 1924. p. 3075—3088.
39. Mavrogordato and Pirow: Deep level mining and high temperature. Journ. of the south Afric. inst. of engineers. Vol. 25, p. 101. Febr. 1927.
40. Medical research council: The kata-thermometer in studies of body heat and efficiency. London 1923.
41. Moss: Some effects of high air-temperatures upon the miner (sixth report to the committee on „the control of atmospheric conditions in hot and deep mines“). Transact. of the inst. of mining. eng. Vol. 66, P. 5, p. 284.
42. Orenstein and Ireland: Experimental observations upon the relation between atmospheric conditions and the production of fatigue in mine laborers. Journ. of industr. hyg. Vol. 4, p. 31. 1922.
43. Pedley: The hygiene of the pulp and paper industry. Journ. of industr. hyg. Vol. 6, p. 71.
44. Practical application of temperature, humidity and air motion. Data to air conditioning problems. Report of cooperative works by A. S. H. and V. E. Laboratory and the U. S. bureau of mines experiment station Pittsburgh. Reprinted from the Journ. of the Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Nov. 1926.
45. Report of the New York State commission on ventilation. New York: E. P. Dutton & Comp. 1923.
46. Sayers and Davenport: Review of literature on the physiological effects of abnormal temperatures and humidities. Public health reports. April 1927. Washington.
47. — and Harrington: A preliminary study of the physiological effects of high temperatures and high humidities in metal mines. Public health reports. January 28. Washington 1921.
- 48a. — — Physiological effects of high temperatures and humidities with and without air movement. Rep. of invest. bureau of mines. April 1923. Nr. 2464.
- 48b. — — Physiological effects of high temperatures and humidities with and without air movement. Public health reports. July 20. 1923. Washington.
49. Smith: Some studies in the laundry trade. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. Nr. 22.
50. Vernon: Health of munition workers committee. 1918. Mem. 21, p. 41.
51. — The influence of hours of work and of ventilation on output in tinsplate manufacture. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1919. Nr. 1.

52. Vernon: Fatigue and efficiency in the iron and steel industry. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1920. Nr. 5.
53. — Recent investigation on atmospheric conditions in industry. Journ. of industr. hyg. Vol. 4, p. 315. 1922/23.
54. — Is effective temperature or cooling power the better index for comfort? Journ. of industr. hyg. Vol. 8, p. 392. 1926.
55. — The wet kata-thermometer as an index of the suitability of atmospheric conditions for heavy work. Journ. of industr. hyg. Vol. 9, p. 287. 1927.
56. — and Bedford: Two investigations in Potters' shops. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1922. Nr. 18.
57. — — A physiological study of the ventilation and heating in certain factories. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. London 1926.
58. — — An investigation of the atmospheric conditions in coal mines by means of the kata-thermometer. Journ. of industr. hyg. Vol. 6, p. 281.
- 59a. — — Warner: The relation of atmospheric conditions to the working capacity and the accident rate of coal miners. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1927. Nr. 39.
- 59b. — and Osborne: The influence of temperature and other conditions on the frequency of industrial accidents. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1922. Nr. 19.
60. — and others: Methods of investigating ventilation and its effect. Medical research council. London 1926.
61. Washburn: Relation between climate and health. With special reference to American occupation of the Philippine Island. The Americ. journ. of med. sciences. Vol. 130, p. 497. 1908.
62. Weston: A study of efficiency in fine linen weaving. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1922. Nr. 20.
63. — Some results of investigation into the efficiency of linen weavers. Journ. of industr. hyg. Vol. 5, p. 41. 1923/24.
64. Wyatt: Individual differences in output in the cotton industry. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1920. Nr. 7.
65. — Atmospheric conditions in cotton weaving. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1923. Nr. 21.
66. — Variations in efficiency in cotton weaving. Rep. of the Ind. Fatigue Res. Board. 1923. Nr. 23.
67. — The effect of atmospheric conditions on health and efficiency (with special reference to the cotton industry). Journ. of industr. hyg. Vol. 7, p. 317. 1925.
68. Yagloglou: The heat given up by the human body and its effect on heating and ventilating problem. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 364. 1924.
69. — Modern ventilation principles and their application to sedentary and industrial life. Journ. of personnel Res. Febr., March. Vol. 3, Nr. 10, 11. 1925.
70. — and Miller: Effective temperature applied to industrial ventilation problem. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 30, p. 339. 1924.
71. Yaglou: The thermal index of atmospheric conditions and its application to sedentary and to industrial life. Journ. of industr. hyg. Vol. 8, Nr. 1, p. 5.
72. — Effective temperature versus kata-thermometer. A reply to H. M. Vernon. Journ. of industr. hyg. Vol. 8, p. 402. 1925.
73. — Temperature, humidity and air movement in industries: The effective temperature index. Journ. of industr. hyg. Vol. 9, p. 297. 1927.
74. — and Miller: Effective temperature with clothing. Transact. Americ. soc. of heat. a. ventilat. engineers. Vol. 31, p. 89. 1925.

# VII. Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm.

Von

Adolf Seiser-Halle a. d. S.

## Inhalt.

	Seite
I. Biologische Abwasserreinigung . . . . .	343
II. Technik des Belebtschlammverfahrens . . . . .	346
A. Belüftungs- und Bewegungsmechanik . . . . .	346
B. Vorreinigung und Nachklärung . . . . .	351
III. Theorie des Belebtschlammverfahrens . . . . .	353
IV. Vorzüge und Nachteile des Belebtschlammverfahrens . . . . .	363
A. Reinigungswirkung . . . . .	363
B. Bau- und Betriebskosten . . . . .	368
C. Schlammeseitigung . . . . .	370
D. Betriebssicherheit des Belebtschlammverfahrens . . . . .	374
Schluß . . . . .	376
Literatur . . . . .	377

## I. Biologische Abwasserreinigung.

Als das erste Beispiel einer biologischen und einer planmäßigen städtischen Abwasserreinigung überhaupt gilt nach Dunbar das Rieselfverfahren der deutschen Stadt Bunzlau, die schon seit 1559 ihre Abwässer auf Landflächen versickern ließ. Dieser vereinzelte Fall fand jedoch keine weitere Beachtung. Die deutschen biologischen Anlagen späterer Zeit gehen vielmehr ausschließlich auf die Vorbilder Englands zurück, das den Gedanken einer Nutzbarmachung städtischer Abwässer mit Begeisterung aufgegriffen und in einer Reihe von Städten verwirklicht hatte. Bestimmend für die Regsamkeit der englischen Städte dürften neben den Erfahrungen auf eigenen Rieselwiesen besonders die großen Gewinnverheißungen der deutschen Agrikulturchemie unter Liebig's Führung gewesen sein. Selbst ein Gegner der biologischen Theorie, hat Liebig somit den Anstoß zur praktischen Prüfung und experimentellen Erforschung der ersten biologischen Methoden gegeben. Franklands Versuche über die Bodenfiltration bedeuten einen Markstein in der Geschichte der Abwasserbehandlung. Sie haben nicht nur den berühmten Versuchen von Massachusetts, sondern auch der späteren englischen Entwicklung den Weg gewiesen, Wie die intermittierende Bodenfiltration wurde auch die Untergrundrieselung vorzüglich in Amerika ausgebildet. Das vertiefte Studium der natürlichen biologischen Verfahren und die auf stärkere Belastung der Filterflächen gerichteten Bestrebungen führten dann in England zur Errichtung künstlicher Reinigungsanlagen, der Füll- und Tropfkörper, die sich den bisherigen Methoden

an Reinigungswirkung als ebenbürtig erwiesen. Mit der Ausbildung der biologischen Körper war in der Entwicklung der biologischen Abwasserreinigung zweifellos ein gewisser Stillstand eingetreten. Die Arbeit erschöpfte sich hauptsächlich im theoretischen Meinungs-austausch und der wirtschaftlich praktischen Prüfung der bekannten Verfahren. Erst die weitere Erforschung der natürlichen Selbstreinigung der Flüsse, insbesondere aber die Erkenntnis der größeren biologischen Verdauungskraft stehender Gewässer brachten in jüngster Zeit den Plan Bruno Hofers zur Reife, auch die Teichwirtschaft in den Dienst der Abwasserbehandlung zu stellen. So entstand seine Straßburger Versuchsanlage, es folgten in Bayern die Anlagen von Amberg und Grafenwöhr, und die größte Fischteichanlage mit einer Fläche von rund 230 ha ist nunmehr in München im Bau begriffen (Schillinger). Unterdessen wurde, hauptsächlich während des Krieges, in Amerika durch Clark [Imhoff (3)], in England durch Fowler und seine Mitarbeiter ein neues biologisches Verfahren begründet, das nach Imhoff alle bisherigen Methoden in den Schatten stellte, die Abwasserbehandlung mit „aktiviertem“ oder [nach Imhoff (4)] „belebtem Schlamm“, von Thumm „biologisches Schlammverfahren“ benannt (Schulze-Forster).

Der belebte (aktivierte) Schlamm entsteht durch längere Luftenblasung in ein Abwasser, das durch mechanische Klärung zweckmäßig gut vorgereinigt ist. Die restierenden Schwebestoffe und die gelösten Kolloide scheiden sich durch dauernde Bewegung unter Luftzufuhr in Form von feinsten Klümpchen ab, die nach Beendigung dieses Prozesses rasch koagulieren und als voluminöse, lockere Flocken zu Boden sinken. Wird nun solcher Flockenschlamm, in einem Verhältnis von etwa 1 : 5, neu ankommendem Wasser zugesetzt, so läuft der Reinigungsvorgang unter Belüftung ganz ungleich rascher ab als unter Belüftung ohne Beimischung aktivierten Schlammes. Der belebte Schlamm ist demnach Träger einer bestimmten, und zwar sehr bedeutenden, Reinigungskraft.

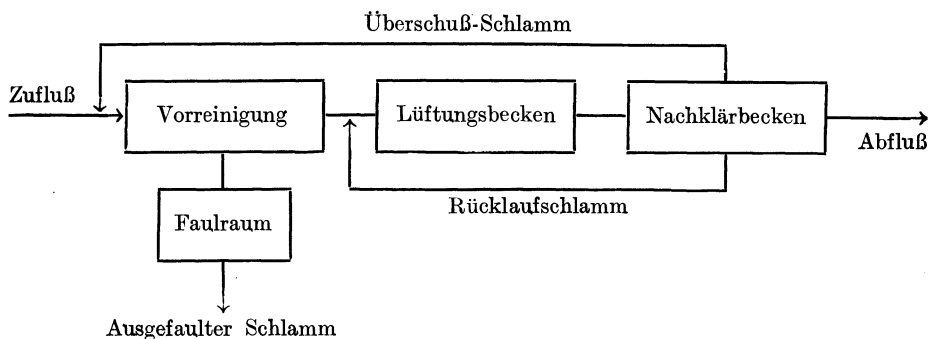
• Nach Martin hat Angus Smith schon im Jahre 1882 Abwasser durch Luftenblasung zu reinigen versucht. Des Druckluftverfahrens bediente sich späterhin der deutsche Ingenieur Mairich (Stoof). Er hatte in Ohrdruf 1901 eine derartige Anlage in Betrieb, um die Schlammstoffe des Abwassers zu zertrümmern und bei der nachfolgenden Klärung als „schwebendes Filter“ zu benutzen. An diesen Reinigungsprozeß schloß sich eine zweite Behandlung mit fein verteilter, aus zahlreichen Löchern perlender Druckluft an. Auch F. W. Dittler (Battige), über dessen Versuche zum Teil J. H. Vogel berichtet, war bemüht, Abwässer und Faulschlamm mit Druckluft zu behandeln. Auf diese Weise wurde für Faulraumabflüsse ein Rückgang der Oxydierbarkeit um 38% erzielt. Im Jahre 1904 stellte Dunbar [Kammann (3)] seine experimentellen Untersuchungen an, denen das Prinzip der Schlammaktivierung zugrunde lag. Diese Experimente wurden jedoch nicht weiter ausgebaut und gerieten wieder in Vergessenheit. Als der eigentliche Entdecker des neuen Verfahrens hat nach Imhoff (3) Clark in Boston zu gelten, während Fowler das Verdienst für sich beanspruchen kann, an Stelle des erst gebräuchlichen Füllverfahrens das Durchlaufverfahren eingebürgert zu haben.

Der Gang der Abwasserbehandlung mit aktiviertem Schlamm ist durch das nachstehende Schema wiedergegeben [Imhoff (3)].

Das Abwasser gelangt nach der Vorreinigung in das Lüftungsbecken unter gleichzeitiger Beimengung der benötigten Menge Rücklaufschlamm. Nach einer Belüftung von etwa 6 Stunden wird das Abwasserschlammmisch in das Nachklärbecken übergeführt. Im Verlauf einer Stunde setzt sich hier der Schlamm zu Boden, das Abwasser verläßt klar und fäulnisunfähig die Reinigungsanlage. Durch die Ausflockung der Kolloide hat sich die Schlammmenge



vermehrt, der Schlammanfall übersteigt den Bedarf an Rücklaufschlamm. Deshalb wird nun ein Teil des Schlammes an der Sohle des Nachklärbeckens abgezogen und als sog. Überschußschlamm in den Zulauf der Vorreinigung zurückgepumpt. Hier schlägt sich der Schlamm mit den absitzbaren Stoffen des zu klärenden Abwassers nieder und gleitet in den Faulraum des Emscherbrunnens.



Die bisherigen biologischen Verfahren lassen sich zwanglos in folgende zwei Gruppen teilen (May):

A. Natürliche Reinigungsverfahren:

1. Rieselfelder,
2. Bodenfilter,
3. Verregnung der Abwässer,
4. Untergrundberieselung.

B. Künstliche Reinigungsverfahren:

1. Füllkörper,
2. Tropfkörper,
3. Abwasserfischteiche,
4. Belebtschlammverfahren.

Allen diesen Verfahren gemeinsam ist das Ziel, durch Abbau und Transformation der organischen Substanz die Abwässer in ein fäulnisunfähiges Endprodukt zu verwandeln. In der Gegenwart hält die Entwicklung des Schlammbelebungsverfahrens in erster Linie das Interesse der Fachwelt gefangen. Daneben finden aus wirtschaftlichen Gründen auch das Fischteichverfahren und die künstliche Feldberregnung besondere Beachtung.

Beim Fischteichverfahren [Demoll (2)] liefern die Endprodukte der mineralisierten organischen Substanz zunächst die Bausteine für die Entwicklung der Phytoplanktonten, die Energie der Dissimilationsprozesse macht sich eine üppige Bakterienflora zunutze. Sie dienen als Nahrung für niedere Tiere, die höheren Tiere wiederum machen Jagd auf Infusorien, Daphnien, Krustazeen, Aufußtierchen, Wasserflöhe usw. So wird die organische Substanz über den Weg der Zersetzung, des Wiederaufbaus und der Transformation nach einer Passage durch zahlreiche Organismenleiber in hochwertiges Fischfleisch übergeführt. Vorbedingungen für Teichanlagen sind geeignetes Gelände und vor allem genügende Frischwassermengen, die zur Abwässerverdünnung erforderlich sind. In diesem Falle sind Teiche nach Graf allen anderen biologischen Methoden vorzuziehen. Denn neben der ausgezeichneten Reinigungswirkung verbürgen sie die unbedingte Rentabilität, wenigstens insoweit größere Anlagen in Frage kommen. Im Gegensatz zu Rieselfeldern ist ihre Leistungsfähigkeit im Winter nur beschränkt, nicht aufgehoben. Geruchs- und Fliegenplage ist ausgeschlossen.

Bei den Abwasserteichen ist zu unterscheiden zwischen dem selbständigen Reinigungsverfahren, der biologischen Vollreinigung, und ihrer Anwendung als Teilreinigung in jenen Fällen, in denen sie biologischen Körpern oder Rieselfeldern nachgeschaltet werden. Im letzteren Falle dienen sie, wie auf den Berliner Rieselgütern (Weyls Handbuch), mit gutem Erfolg als Ersatz der Doppelrieselung. Außer auf die erwähnten Schriften (insbesondere die neueste zusammenfassende Darstellung von Demoll) sei verwiesen auf die Veröffentlichung von Kammann und Keim mit einem kurzen Überblick des Entwicklungsganges und die Mitteilungen von Hilgers, Selters und Hilgers und Eichmüller.

Die Verregnung (Kisker) kennzeichnet sich vom abwassertechnischen Standpunkt aus als gelegentliche Abwasserverwertung. Die Verregnung von städtischem Abwasser zur Ausnutzung der Dungstoffe kommt als vollwertiges Reinigungsverfahren nur dann in Betracht, wenn zu Zeiten, in denen diese Beseitigungsmöglichkeit nicht gegeben ist, eine anderweitige Unterbringung der Abwässer vorgesehen wird. Die Großfeldberegnung (Horten), die sich besonders für städtische Abwässer eignet, verteilt bei 5–6 Atm. Druck an der Düse in der Minute etwa 5 cbm Wasser auf einer Fläche von rund 1 ha. Bei diesem Verfahren werden die Wasserleitungen in frostfreier Tiefe netzartig in das Gelände verlegt. Verschiedene Autoren, wie Walther Curt, bevorzugen aus wirtschaftlichen Gründen das Verfahren mit fliegenden Feldleitungen. Betreffe Nutzwirkung und Technik der Verregnung siehe auch die Schriften von Strell, Krauß, Gennerich, Riefstahl, Heilmann (2) und Kostka.

## II. Technik des Belebtschlammverfahrens.

### A. Belüftungs- und Bewegungsmechanik.

Die Wirkung des Flockenschlammes beruht auf der dauernden Bewegung und der hinreichenden Zufuhr von Luftsauerstoff. Auf Grund dieser Erkenntnis hat sich die Technik bemüht, verschiedene Arten von Bewegungs- und Belüftungsmethoden herauszubilden. Das ursprüngliche Verfahren besteht in der Lufteinblasung durch gleichmäßig verteilte poröse Filterplatten auf dem Boden des Belüftungsbeckens. Dieser Typ, der von Arden und Locket [Kammann (1)] stammt, wurde von Hurd dahin modifiziert, daß er durch Luftzufuhr an nur einer Längsseite der Becken das Abwasser in kreisende spiralförmige Bewegung versetzt. Die „Umwälzung“ wird unterstützt durch Ausrundung der Beckenecken und schräge Abweisflächen, die eine Wirbelbildung im Wasser verhindern. Bei dieser Art der Aktivierung, dem Preßluftverfahren, fällt der Luft also die doppelte Aufgabe der Sauerstoffzufuhr und der Schlammbewegung zu. Dagegen verzichten die Verfahren der maschinellen Abwasserbewegung mittels eingebauter Rührwerke auf gesonderte Lufteinblasung. Die Sauerstoffversorgung erfolgt hier lediglich durch Einschlagen der Luft und Aufbrechen der Wasseroberfläche. Am bekanntesten sind die Haworthschen Paddelräder (Sheffield) auf horizontalen Wellen, während sich das System Hartley schräggestellter Schaufelräder, allerdings mit geringerem Erfolge [Imhoff (3)] bedient. Die Abwässer werden hierbei in langen, an den Enden umkehrenden, nicht allzu tiefen Gerinnen bewegt. Durch Querschnittsverengung an den Umkehrpunkten wird eine Beschleunigung der Durchflußgeschwindigkeit erzielt. Nach Weldert wurden in Birmingham versuchsweise auch Hartley-Brunnen mit senkrecht eingebautem Rührwerk in Betrieb genommen. Die Paddelräder nach Haworth sind in einem Asbestplattengehäuse eingeschlossen und befinden sich in der Rinnenmitte, die Hartley-Räder an den Wendestellen der Belüftungsrippen. Eine originelle Art mechanischer Bewegung (Simplexverfahren) wurde von Bolton, dem Ingenieur der Kläranlage von Bury erdacht: Ein Wurfkreisel mit Schaufeln an der Wasseroberfläche wird in lebhaft rotierende

Bewegung versetzt. Der Kreisel befindet sich am oberen Ende einer Röhre, die nicht ganz bis zur Beckensohle reicht. Als Ersatz des durch die Zentrifugalkraft ausgeschleuderten Wassers strömt durch die Röhre neues Wasser aus der Tiefe nach, so daß sich der Schlamm in beständiger Bewegung befindet. Das von den Leitschaufeln versprühte Wasser fällt unter Mitreißung von Luft in feiner Verteilung zurück. Durch untergetauchte Schrauben wurde ebenfalls eine gute Wasserumwälzung erzielt, aber die nötige Sauerstoffversorgung erst erreicht, als die Schraubenflügel aus dem Abwasser hervorrugten und die Oberfläche in zahllose Bläschen zerrissen (Coombs). In Bury (Reichle und Welter) sind in jedem der drei Lüftungsbecken je 7 Wurfkreisel eingebaut. Die Sole ist in Trichter aufgelöst; in diese münden an tiefster Stelle die Tauchrohre der beschriebenen Wurfkreisel ein.

Nach Art des Segnerschen Wasserrades wirkt der Trentbelüfter: die auf der Beckensohle axial eingepumpte Luftabwassermischung strömt in rechtwinkelig zur Armachse stehende Düsen und bringt so Drehung und Abwasserbewegung zustande. In Turlok war die Belüftung unzureichend, doch liegt ein günstiges Urteil über den Drehsprenger aus Pasadena vor. Indessen wurden auch hier die Filtrosplatten vorgezogen, da sich der Kraftverbrauch zur Herstellung der Luftabwasseremulsion als zu groß und somit zu teuer erwies (Grunsky). Es ist unwahrscheinlich, daß mit diesem Verfahren die notwendigen Sauerstoffmengen zu beschaffen sind.

Auf die verschiedene Belüftungstechnik soll hier nur insoweit eingegangen werden, als sie zu prinzipiellen Erwägungen Anlaß gibt. Beim Preßluftverfahren wird der Sauerstoff meist im Überschuß zugeführt; die Notwendigkeit, den Schlamm dauernd in Schwebe zu halten, verbietet jedoch eine entsprechende Reduktion des Luftverbrauchs. Bei den rein maschinellen Bewegungsarten besteht hingegen die Gefahr eines zu großen Sauerstoffschwundes. Bis zu einem gewissen Grade ist diesem Mangel mit der Konstruktion der Lüftungsbecken Rechnung getragen. Für die Paddelräder wurden die bereits erwähnten langen schlangenförmigen Gerinne zur Vergrößerung der Wasseroberfläche erwählt. In den Hartley-Rinnen wird das fließende Wasser außerdem durch schräg eingehängte Tauchplatten in schraubenförmige Bewegung versetzt. Trotzdem ist, gleiche Reinigungswirkung vorausgesetzt, bei der Oberflächenbelüftung mit einer 4—5mal längeren Belüftungsdauer als beim Druckluftverfahren zu rechnen [Sierp (3)]. Coombs gibt der Druckluft den Vorzug, da selbst für die größten Anlagen eine zentrale Preßluftherzeugung genüge und auch die Schlammförderung am zweckmäßigsten mit Hilfe von Preßluft von statten gehe. Ferner könne die Größe der Belüftungsbecken auf einen mittleren Betrieb berechnet werden, da zeitweilig erhöhten Ansprüchen an die Leistungsfähigkeit durch gesteigerte Luftzufuhr zu genügen sei. Bei den mechanischen Umwälzungsverfahren sei dagegen die Beckengröße auf Höchstleistung zu bemessen. Nach den Beobachtungen auf der Versuchsanlage Essen-Rellinghausen vermag die Sauerstoffaufnahme an der Wasseroberfläche den Sauerstoffverbrauch nicht immer auszugleichen. Andererseits macht sich in der Praxis jedenfalls das Bestreben geltend (Imhoff und Fries), die teure Preßluft nach Möglichkeit durch mechanische Bewegung zu ersetzen. Deshalb wurde in Essen-Rellinghausen neben Rührwerken besonderer Art auch die Druckluftversorgung vorgesehen. Diese Einrichtung gestattet den gesonderten Betrieb nach beiden Methoden, sowie eine entsprechende Dosierung der Zusatzluft bei kombinierter Anwendung beider Verfahren. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührwerkes ist so zu

bemessen, daß sich kein Schlamm am Boden ablagern kann, andererseits aber auch die flockige Beschaffenheit des Schlammes erhalten bleibt [Sierp (3)]. In Rellinghausen ergibt sich bei  $3\frac{1}{2}$ stündiger Belüftungszeit infolge der Umwälzung für jeden Wassertropfen eine Weglänge von 15—17 km. Die Umwälzung bringt zugleich, wie auch beim Hurd'schen Verfahren, eine bessere Ausnutzung des Sauerstoffs der Preßluft mit sich: die kreisende Bewegung des Abwasserschlammmisches zwingt die aufsteigenden Luftblasen zur Verlängerung ihrer Bahn. Doch ist der Betrieb des kombinierten Verfahrens noch weit rationeller als der nach der ursprünglichen Hurd'schen Methode; nach Imhoff wird der Luftsauerstoff zu 30% ausgenutzt gegenüber 5—8% im Hurd'schen Preßluftbecken. In Rellinghausen [Sierp (3)] sind lehrreiche vergleichende Versuche in dieser Richtung durchgeführt worden. Die Luftausnutzung wurde sowohl mittels der Bestimmung der Sauerstoffabnahme als auch der Kohlensäurebildung gemessen. Die Versuchsergebnisse sind tabellarisch niedergelegt. Danach betrug die Luftausnutzung im Hurd-Becken 9,2% (gegenüber 5% in den amerikanischen und englischen Anlagen). Bei Kombination von Paddel und Preßluft stieg die Ausnutzung auf 27,5%. Dabei stand das Verhältnis von Abwasser- und Luftmenge beim Hurd-Verfahren wie 1 : 6, beim kombinierten Verfahren wie 1 : 1, bisweilen sogar 1 : 0,5. Beeinflußt wird die Absorption des Sauerstoffs durch die Wassertemperatur und den Luftdruck der Atmosphäre, da die absoluten Werte der Sauerstoffsättigung mit steigender Wassertemperatur und fallendem Partiardruck entsprechend sinken (Whitehead).

Die Druckluft wird von Turbinengebläsen oder Kompressoren geliefert. Die Blasengröße soll sich innerhalb eines Durchmessers von etwa 3 mm bewegen [Imhoff (3)]. Die feine Luftverteilung ist durch die notwendige innige Berührung des Schlammabwassergemisches mit der durchstreichenden Luft geboten.

Die mit abnehmendem Blasendurchmesser sich vergrößernde Oberfläche erleichtert die Absorption des Luftsauerstoffs, auch werden die feineren Bläschen von dem kreisenden Abwasserstrom eine längere Strecke fort- und selbst wieder in die Tiefe gerissen. Großblasige Luftzufuhr bedeutet nicht nur eine Luft- und Kraftverschwendung, sondern sie stellt auch den Effekt in Frage. Im Folsomgefängnis (Californien) wurde die Belüftung mit gelochten Rohren hinsichtlich Verteilung und Luftverbrauch als unmöglich befunden (Grunsky). In Rellinghausen wurde bei Benutzung gelochter Bleirohre eine bedeutend schlechtere Absorption des Sauerstoffs als bei Luftzuführung mittels Filterplatten festgestellt [Sierp (3)].

Heute erfolgt die Zuleitung der Druckluft wohl ausschließlich durch die sog. Filtrosplatten, neuerdings meist unter Bevorzugung der Hurd'schen Anordnung an einer Längsseite des Lüftungsbeckens (Calvert).

Die gebräuchlichen Filterplatten sind die Diffuser der Activated Sludge Co., London, die amerikanischen Filtrosplatten und die deutschen Filterplatten der Firmen W. Schuler, Isny, und Schuhmacher, Stuttgart [Sierp (3)]. Welchen dieser Platten der Vorzug zu geben ist, steht noch nicht fest. Einzelheiten über Beschaffenheit, Installation und Wirkungsweise der Filtrosplatten finden sich in dem Prospekt der General Filtration Co. (Filtros), ferner in dem Sammelheft der gleichen Gesellschaft über das Belebtschlammverfahren. Über die Anordnung der Filterplatten schreiben Reichle und Weldert: „In England werden einzelne flache Luftkästen aus Eisen mit nur 1 Zoll Höhe des Luftraumes in die Beckensohle eingebaut und mit den Filterplatten abgedeckt; die Kästen sind paarweise an besondere Luftrohre angeschlossen. Infolgedessen zeigen die Abbildungen englischer Anlagen sehr viel Belüftungsrohre von kleiner Lichtweite, ein

Umstand, der uns weniger gefällt wegen der Instandhaltung so vieler Rohrleitungen. Wir würden die amerikanische Anordnung z. B. in Indianapolis vorziehen, wo die Luftkammern in der Beckensohle ausgespart, miteinander durch Steinzeugrohre verbunden, in größere durch Schieber abschließbare Gruppen zusammengefaßt, an eine Luftzuführung angeschlossen sind.“ Um eine Anlagerung von verstopfenden Staubteilchen an den Unterseiten der Filterplatten zu verhindern, ist für die Zufuhr reiner Luft Sorge zu tragen. In Milwaukee wird die Luft im Winter durch Trockenfilter (nach Art der Delbag-Luftfilter), im Sommer durch Naßluftfilter (Wasserwäscher) gereinigt (Reichle und Weldert). In Rellinghausen ist ein Delbagfilter in Benützung [Sierp (3)].

Wird nur eine vorwiegend durch Absorption bewirkte Teilreinigung des Abwassers erstrebt, so wird die Belüftung bereits nach etwa 1 Stunde unterbrochen. Der bei der Klärung im Absatzbecken anfallende Schlamm muß, soweit er als Rücknahmeschlamm Verwendung findet, dann in einem besonderen Lüftungsbecken regeneriert, der adsorptiv gebundenen Stoffe entledigt werden. Mit der getrennten Schlammregeneration hat sich besonders die Schrift von Reichle und Weldert befaßt. Diese Frage ist aus dem Kompromiß heraus geboren, das Belebtschlammverfahren als Teilreinigung zur Entlastung biologischer Körper heranzuziehen. Es ist mehr als zweifelhaft, ob die getrennte Schlammregeneration sich auch bei biologischer Vollreinigung einführen wird. Nach Meinung des Verfassers sprechen gegen dieses Verfahren nicht nur gelegentliche Feststellungen der Praxis, sondern von vornherein theoretische Erwägungen und Bedenken.

In der Praxis haben sich bis heute vornehmlich folgende Aktivierungsverfahren eingebürgert:

A. Preßluftverfahren: Hurd- und Furchenbecken.

B. Mechanische Verfahren.

1. Paddelräder mit horizontalen Wellen nach Haworth (System Sheffield),
2. Paddelräder mit schräggestellter Achse nach Hartley (Spiroflowverfahren),
3. Wurfkreisel nach Bolton (System Simplex).

C. Kombination von Rührwerk und Hurd-Verfahren (System Rellinghausen).

Nach Weldert finden sich Furchenbecken (die ganze Sohle in Furchen mit porösen Platten ausgelöst) in Milwaukee, Worcester, Withington, Tunstall. Luftumwälzungsbecken nach Hurd, die etwa ein Drittel an Luft und Kraft sparen, sind in Gebrauch in Indianapolis, Manchester, Davyhulme, Reading, Stafford, Coventry und Chicago-Nordseite, Haworth-Rinnen in Sheffield, Rotherham, East-Ham, Wakefield, Mansfield und Tounton, Hartley-Räder in Birmingham und Hanley, Wurfkreisel in Bury, Brighouse, Macclesfield und Epsom, das kombinierte Verfahren in Rellinghausen.

Die größte Schlammdurchlüftungsanlage für 800 000 Einwohner ist jüngst in Chicago [Kelly (1)] erstanden. Die Vorreinigung besteht aus 12 Sandfängen, 4 Grobrechen und 8 Vorklärbecken. Jedes der 36 Lüftungsbecken ist 128 m lang und 10,5 m breit, die Größe der Nachklärbecken bemißt sich auf  $23 \times 23$  m. Die Anlage arbeitet nach dem Hurd-Verfahren mit 20% Rücklaufschlamm.

Eine Beschreibung dieser „North-Side-Anlage“ unter Beifügung zahlreicher Abbildungen und Pläne hat Kelly bis in alle Einzelheiten gegeben [Kelly (3)]. Gerade im Sanitätsdistrikt Chicago ist infolge der ungeheuren Bevölkerungszunahme (allein in Chicago jährlich

55 000) die Frage der Abwässerbeseitigung besonders brennend geworden. Auf Grund der Erfahrungen in Versuchsanlagen, auch solchen von größten Ausmaßen, sind verschiedene Projekte mit Imhoffbrunnen und Schlammaktivierung in Angriff genommen [Kelly (2)].

Die erste Versuchsbelüftungsanlage in Deutschland wurde 1915 vom Hamburger Hygienischen Institut auf der Bergedorfer Kläranlage errichtet. Es folgte 1924 eine kleinere Versuchsanlage des Ruhrverbandes in Essen-Rellinghausen, 1925 daselbst die große Belüftungsanlage für 45 000 Einwohner. Das Werden und die Betriebsergebnisse dieser Anlage behandelt ein Vortrag Sierps auf der Kieler Tagung der Wasserfachgruppe des deutschen Chemikervereins. Einige Ergänzungen bringt die letzte Mitteilung des Ruhrverbandes (Imhoff, Fries und Sierp).

Eine Beschreibung der wichtigsten amerikanischen und englischen Anlagen sowie der deutschen Versuchsanlage in Essen-Rellinghausen findet sich in der Veröffentlichung von Reichle und Weldert, eine tabellarische Übersicht in der Publikation von Imhoff und Fries. Wichtige bautechnische und betriebstechnische Einzelheiten sowie Mitteilungen über den Effekt der Reinigungswirkung enthält der Bericht der General Filtration Co. Inc. über die amerikanischen Anlagen. Zu den Beschreibungen der deutschen Anlage (s. oben) gesellt sich die Neuauflage des Imhoffschen Buchs [Imhoff (3)]. In all den genannten Schriften wird der Text durch Abbildungen und zum Teil auch Pläne glücklich ergänzt. Einen breiteren Raum in der Gesamtdarstellung der heutigen Abwasserreinigung hat auch Smit dem neuen Verfahren zugewiesen. Die Entwicklung und den Stand der Schlammaktivierung bis Mitte 1925 behandelt Stroganoff im Teil 4 der Veröffentlichungen der Stadt Moskau. Kürzere Zusammenfassungen bringen die Abhandlungen von Weldert und Kuhn und von Buswell (2) und seinen Mitarbeitern.

In jüngster Zeit wurde das Belüftungsverfahren auch auf biologische Körper ausgedehnt. Stroganoff hat nach Art der Klärtürme Tropfkörper mit geschlossener Wandung errichtet. Sie werden künstlich belüftet und laufend mit einem Teil des ausgespülten kolloidalen Schlammes beschickt. Diese „Aerofilter“, wie sie Stroganoff benennt, stellen also schlammbelebte Tropfkörper dar.

Eine Abbildung des Aerofilters findet sich im Referat von Nr. 23 des Schriftenverzeichnisses. Der Gedanke, biologische Körper künstlich zu belüften, ist nicht neu. Nach Imhoff (4) kennt man die künstliche Belüftung „schon so lange, als man sich überhaupt mit der biologischen Reinigung des Abwassers beschäftigt“, allerdings ohne nennenswerten Erfolg. Aus dem entwicklungsgeschichtlichen Abriß Imhoffs verdient vor allem die Tatsache Erwähnung, daß Candy schon 1902 die Möglichkeit erkannte, die Wirkung der Tropfkörper durch Rückführung des ausgespülten Schlammes zu steigern. „Diese Verbesserung haben neuerdings Stroganoff und Hurd wieder vorgeschlagen.“ Der Hauptvorteil gegenüber den gewöhnlichen Methoden des Schlammbelebungsverfahrens soll in einer leichteren Entwässerung des Überschussschlammes bestehen.

Unter den Begriff „Tauchkörper“ fallen nach Imhoff alle biologischen Körper, die in Wasser (z. B. in den Klärraum des Emscher Brunnens) eingehängt sind. Die Belüftung erfolgt entweder durch Eigenbewegung (Drehkörper) oder zugeblasene Preßluft von unten (Preßluftkörper).

Die Drehkörper bestehen aus einem walzenförmigen Lattengerüst und sind, ebenso wie die Preßluftkörper, jetzt ausschließlich mit Reisisig als Traggerüst der Lebewesen gefüllt. Die Preßluftkörper werden auch mit gespundeten Holzwänden, wie in Kettwig [Imhoff (3)], versehen, um den Luftantrieb zur Wasserrumwälzung auszunützen. Da die Holzwände nicht ganz bis zum Wasserpiegel reichen, führt die aufsteigende Druckluft das Wasser nach oben. Das über die Umfangswände ausweichende, verdrängte Wasser wird außerhalb des Tauchkörpers, in nunmehr abwärts gerichteter Strömung, aufs neue in den beständigen Kreislauf gezogen. Die Luftzufuhr erfolgt mit feststehenden oder besser

beweglichen pendelnden Rohren. Derartige Tauchkörper werden nach dem Vorschlag Bachs in das mittlere Drittel des Emscher Brunnens eingehängt. Das letzte Drittel dient der Nachklärung, während das erste Drittel der Klärung des Rohabwassers vorbehalten bleibt.

Nach Imhoff sind Drehkörper in vielen alten Patentschriften beschrieben. In Deutschland hat Bach, in Amerika Buswell den Gedanken wieder aufgegriffen. Auch die Placierung der Drehkörper im Absitzbecken von Emscherbrunnen haben beide Autoren voneinander unabhängig als die zweckmäßigste Beseitigungsart des anfallenden Schlammes erkannt. Battige berichtet, daß der Ingenieur F. W. Dittler bereits im Jahre 1901 in Frankfurt a. M. und in Neubabelsberg bei Berlin mit belüfteten Tauchkörpern aus Koks Versuche angestellt hat.

Das „Emscher Filter“ von Bach ist ein zwangsbelüfteter Brunnen, mit walnußgroßer Kesselschlacke gefüllt. Die Reinigungswirkung übertrifft die der Füll- und Tropfkörper ganz erheblich und erstreckt sich auch auf schwer zu behandelnde Abwässer der Industrie.

Das Becken ist etwa 3—5 m tief, die Preßluft wird durch gelochte, auf die Beckensohle verlegte Rohre mit 0,3 m Abstand zugeführt. Das Abwasser fließt kontinuierlich oben zu und unten ab. Mit dem gereinigten Abfluß werden die Sedimente ausgeschwemmt, die von gleicher Beschaffenheit wie bei Tropfkörpern sind. Feste Teilchen sammeln sich auch in der abgeschiedenen Schaumschicht der Filteroberfläche [Bach (2)]. Besondere Schieber in den Furchen der Luftleitungen ermöglichen das Ablassen von Schlamm. Die Ausnutzung des Luft-sauerstoffs ist wesentlich rationeller als bei den früher geschilderten Methoden der Schlammbelebung.

Die nachfolgende Übersicht orientiert im Zusammenhang über die verschiedenen Methoden der Schlammbelebung [s. Imhoff (4)].

1. Schlammbecken:

- a) Becken oder Brunnen mit Preßluft,
- b) Becken, Brunnen oder Rinnen mit Rührwerken,
- c) Verbindungen dieser Bauten.

2. Tauchkörper:

- a) Bewegte Tauchkörper (Drehkörper),
- b) feste Tauchkörper mit Preßluft (Preßluftkörper).

3. Biologische Körper mit Preßluft:

- a) Aerofilter Stroganoff (Tropfkörper),
- b) Emscher Filter Bach (Füllkörper).

## B. Vorreinigung und Nachklärung.

Über den notwendigen Grad der Vorreinigung beim Schlammbelebungsverfahren waren die Ansichten noch bis in die jüngste Zeit geteilt. Heute besteht wohl kein Zweifel mehr, daß die bessere Vorreinigung nicht nur den Aktivierungsprozeß ganz wesentlich begünstigt, sondern das Verfahren durch Luftersparnis und Verringerung der Schlammkalamität auch wirtschaftlicher gestaltet. Als Vorreinigung kommen in erster Linie Frischwasserkläranlagen in Frage.

In vereinzelt Fällen wurde der Versuch gemacht, den Faulprozeß als Vorreinigung zu empfehlen (Gore). Andere Autoren haben schon früher auf die Unzweckmäßigkeit eines solchen Vorgehens hingewiesen, das den Vorteil, die Geruchsbelästigung zu

vermeiden, ohne ersichtlichen Grund illusorisch macht. Auch verschiedene andere Bedenken sprechen gegen die Vorschaltung von Faulbecken, so daß es sich wohl erübrigt, näher auf diese für die Praxis bedeutungslosen Vorschläge einzugehen.

Daß eine entsprechende Vorreinigung vielfach Vorbedingung für die Reinigungsmöglichkeit von Abwässern ist, haben die Experimente in verschiedenen Anlagen bewiesen. So arbeitete in Macclesfield (Hambleton) die versuchsweise mit Rohabwässer betriebene Anlage erst nach entsprechender Vorreinigung mit dauernd gutem Erfolge. Eine Vorreinigung mit Sandfang und Rechen in Rotherham (Kershaw) wurde nach kurzem Versuch durch Absitzbecken ersetzt. In Amerika rühmte man den Anfall großer Mengen von Überschußschlamm von jeher als einen besonderen Vorteil des Belebtschlammverfahrens. Auch heute noch knüpfen dort vereinzelt leitende Kreise an die landwirtschaftliche Nutzung des Schlammes Hoffnungen und Pläne, die sich nie verwirklichen werden. In den größeren Anlagen der neueren Zeit hat man jedoch meistens entsprechende Klärbecken eingebaut. In den jüngsten Projekten sind meist Imhoff-Brunnen in Verbindung mit Schlammbelebungsbecken geplant. In Deutschland ist schon mit Rücksicht auf die Schlammabfuhr eine weitgehende Vorreinigung, und zwar zweckmäßig in zweistöckigen Brunnen angezeigt.

In England ist die Vorklärung bekanntlich sehr gut, da sie bei den vorhandenen Becken vorschriftsmäßig auf die Bewältigung des dreifachen Trockenwetterabflusses bemessen ist.

Die Trennung des gereinigten Abwassers vom belebten Schlamm vollzieht sich in der Regel in Absitzbecken mit trichterförmiger Sohle. Der Sedimentationsprozeß dauert etwa 1 Stunde. Zu flache Becken sind nach amerikanischen Erfahrungen unzweckmäßig. Gut geeignet sind die in England meist verwendeten Dortmundbrunnen mit aufsteigender Wasserbewegung [Imhoff (3)], weil man den Abfluß gewissermaßen durch den schwebenden Schlamm filtrierte und so auch die feinsten Flocken zurückgehalten werden. Bei den Patenten von Frank und Imhoff [Sierp (3)] wird das Schlammwassergemisch aus diesem Grunde möglichst tief in die Nachklärbecken geleitet. Eine bewegliche Wand gestattet, die Strömungsgeschwindigkeit und damit die Filterdichte zu ändern. In der Publikation von Reichle und Weldert sind an Hand von Figuren die verschiedenen Arten der Wasserbewegung in einem Klärbrunnen erläutert.

Der alte Boltonbrunnen besitzt keine gesonderten Sedimentierbecken. Er ist durch eine ringförmige Tauchwand, die nicht bis zur Sohle reicht, in zwei Räume, das innere Sedimentier- und das äußere Belüftungsbecken getrennt. Das Wasser gelangt aus dem inneren Abteil unter der Tauchwand hindurch in das Sedimentierbecken und reinigt sich mit aufwärts gerichteter, langsamer Wasserbewegung. Der abgesetzte Schlamm gleitet in die Brunnensohle zurück. In der neuen Kläranlage von Epsom (Capon) wurden diese Belüftungsbrunnen derart modifiziert, daß die Tauchwände in die Ecken eingefügt wurden. Das Wasser fließt den Absitzräumen durch besondere Rohrleitungen zu, welche die Tauchwände durchbohren und dann sohlenwärts verlaufen. In Bury (s. oben), das ebenfalls mit Wurfkreiseln aktiviert, dienen Dortmundbrunnen mit achtstündigem Wasseraufenthalt als Nachklärbecken. Bezüglich des Dorr-Peck-Beckens, mit dem Buswell seine Versuche machte, verweise ich auf die Publikationen Buswell (2 und 3) mit Abbildung im Referat [Buswell (2)]. Die Absatzgeschwindigkeiten des Schlammes und die vom sedimentierten Schlamm eingenommenen Raumgrößen hat Buswell unter verschiedenen Bedingungen studiert und die Ergebnisse kurvenmäßig dargestellt.



Der sedimentierte Schlamm wird aus den Absitzbecken durch Preßluft oder Pumpen entfernt und die benötigte Menge Rücklaufschlamm den Abflüssen der Vorreinigung zugeführt. Bei den großen kreisrunden Dorr-Becken (Peck) mit fast wagerechter Sohle wird der Schlamm durch drehbare Arme in die Mitte geschoben und von dort abgesaugt. In den Boltonbrunnen fließt der Schlamm, wie bereits erwähnt, selbsttätig zurück und nach demselben Prinzip arbeitet das Franksche Verfahren, das Imhoff (3) für kleinere Anlagen empfiehlt. In Bury setzt sich der Schlamm fast völlig im ersten der zu dreien hintereinander geschalteten Dortmundbrunnen ab, wird dann durch Wurfkreisel gehoben und in den Beckeneinlauf zurückbefördert (Reichle und Weldert).

Zur Aktivierung findet in der Regel eine Schlammmenge von 15—25% Verwendung, versuchsweise auch Mengen von 5—60%. In Rellinghausen (Splittgerber) wurden mit bestem Erfolg 8—10% Rücklaufschlamm zugesetzt. Die Verschiedenheit der lokalen Verhältnisse verbietet es selbstverständlich, solchen Angaben eine zahlenmäßige Bedeutung beizumessen. Das Schlammvolumen ist eine viel zu labile Größe, als daß sich Schlamm von verschiedener Herkunft auf dieser Basis vergleichen ließen. Für die Praxis empfiehlt es sich jedenfalls, nur geringe für den Reinigungseffekt noch ausreichende Mengen Rücklaufschlamm zu verwenden. Größere Schlammengen beanspruchen eine stärkere Luftzufuhr, ohne einen besseren Reinigungseffekt zu erzielen. Demnach ist eine zweckmäßige Dosierung des Rücklaufschlammes schon ein wirtschaftliches Gebot [Sierp (3)].

### III. Theorie des Belebtschlammverfahrens.

Es ist Zweck der biologischen Reinigungsverfahren, die zu behandelnden Abwässer soweit von den gelösten und pseudogelösten organischen Stoffen zu befreien, daß die gereinigten Abflüsse einer fauligen Zersetzung nicht mehr zugänglich sind.

Die Wirksamkeit (Harries) des aktivierten Schlammes beruht auf den gleichen Vorgängen wie die der biologischen Körper; die Tätigkeit des festhaftenden biologischen Rasens vertritt der bewegte lebende Flockenschlamm. Nach Marley Parker (Eddy) ist dieser Vorgang vergleichbar dem Durchziehen eines Schwebefilters durch das Wasser an Stelle des Hindurchfließenlassens des Wassers durch ein Filter. Der Reinigungsprozeß biologischer Körper vollzieht sich in zwei Phasen: der Adsorption der Schmutzstoffe durch den schleimigen Belag folgt der Abbau durch die Lebenstätigkeit der Mikroben unter Mitwirkung der katalytischen Eigenschaften der Kolloide (Weyls Handbuch). Der reichliche Zutritt des Luftsauerstoffs ist Vorbedingung für die biologische Oxydation der organischen Stoffe. Mit deren Mineralisation gewinnt die Filterhaut wie auch der belebte Schlamm die frühere Fähigkeit wieder, die Schmutzstoffe durch Adsorption zu binden. Die Wesensgleichheit beider Methoden ist experimentell auch dadurch erwiesen, daß der aus dem Ablauf biologischer Tropfkörper sich ausscheidende Schlamm nach Belüftung die gleiche Wirksamkeit zeigt wie biologischer Schlamm aus Belebungsbecken (Povarnine). In Macclesfield wurde die Schlammbelebungsanlage (Oberflächenbelüftung) mit dem ausgespülten Schlamm biologischer Körper zur Zufriedenheit eingearbeitet

(Hambleton). Teichschlamm diene mit ähnlichem Erfolg als Ersatz des belebten Schlammes. Nach Sierp (4) läßt sich aktivierter Schlamm durch Belüftung von Frischschlamm aus Kläranlagen gewinnen. Auch guter ausgefauter Schlamm (Gore) als Zusatz soll dem Einarbeiten einer Belebungsanlage förderlich sein. In diesem Falle handelt es sich wohl weniger um die Impfung mit Lebewesen als um die Zuführung der Schwebekörper, das bewegliche Siedlungsgerüst der Lebewesen.

Die große Bedeutung der Schlammorganismen für die Reinigung der Gewässer haben schon die Hygieniker (Spät) betont. Später bezeichnete Hofer die Selbstreinigung geradezu als eine Funktion des Bodens. Er beherbergt die reiche Organismenwelt und ist im raschfließenden kalten Wasser fast ausschließlich die Stätte ihrer Lebensentfaltung (Neresheimer). Auch in den künstlichen Teichen spielen sich nach den Wielenbacher Versuchen die biologischen Umsetzungen vorwiegend im Schlamm, im „Bodenlaboratorium“ der Teiche ab. In diesem Sinne gleicht die Tätigkeit der Schlammflocken der adsorptiven und biologischen Wirkung eines ständig aufgewirbelten Schlammes.

Der Erdgeruch der aufgepflügten Scholle ist typisch für aktivierten Schlamm. Mikroskopisch erweist er sich als ein Konglomerat von feinsten Flöckchen nach dem Typus kolloidaler Niederschläge (Kolkwitz). Diese Klümpchen sind Träger von Bakterien verschiedenster Art, die an der Oberfläche haften und auch das Innere durchsetzen, während sich die Protozoen in spärlicher Zahl zwischen den einzelnen Klümpchen fortbewegen. Außer diesen Lebewesen finden sich Bestandteile verschiedenster Art und Struktur, organische und anorganische Kolloide, welche dem aktivierten Schlamm seine hohe Adsorptionskraft verleihen. Durch die dauernde Bewegung des Abwasserschlammmisches werden die Schwebekörper in feinsten Verteilung in innige Berührung mit den adsorbierbaren Stoffen gebracht.

Die feindisperse Beschaffenheit des aktivierten Schlammes bewirkt auch einen schleunigen Abbau der adsorbierten Stoffe durch erhöhte Lebenstätigkeit der Mikroben. Nach Lantzsch (2) ist das Optimum jeder bakteriellen Umsetzung, sei es im Boden, im Tierkörper oder in Kultur, an das Vorhandensein kolloidaler Stoffe nicht spezifischer Natur gebunden. Söhngen führt diesen begünstigenden Einfluß der Kolloide auf die Förderung des Gasaustausches zurück, Lantzsch auf die Regelung des Salz- und Gasaustausches und die Adsorption hemmender Stoffwechselprodukte. Die Produktivität des Teichschlammes (Lantzsch) und seine befruchtende Wirkung, der Dungwert des Seeschlicks (Arnold) und des Flußschlammes (Ehrenberg) ist größtenteils durch die physikalisch-chemische Beschaffenheit, den hohen Gehalt an kolloidalen Substanzen bedingt. Auch im Abwasserschlamm spielt der Humusgehalt diese bodenverbessernde Rolle [Bach (4)]. Die bisherigen Untersuchungen haben jedenfalls hinlänglich gezeigt, daß die Kolloide nach Art der Katalysatoren die Lebenstätigkeit der Bakterien zu unterstützen vermögen, und zwar sowohl bei Luftzutritt wie unter Ausschluß der Luft [Rahn (2)]. Ob es sich dabei lediglich um eine allgemeine Beschleunigung des Ablaufes vitaler Prozesse oder auch um eine Auslösung und Steigerung gewisser spezifischer Umsetzungen handelt, ist bis heute nicht klargestellt.

Die Bakterien sind je nach dem Verhalten ihrer Membran als Emulsions- oder Suspensionskolloide (Sporen) aufzufassen [Bechhold (2)] und werden, wie

alle Kolloide, an oberflächenaktiven Körpern angereichert. Dieses Adsorptionsvermögen ist in besonders hohem Maße den Humusstoffen eigen, die auch beim Kohlenbreiverfahren (Proskauer) das wirksame Agens sind. Hinsichtlich der Adsorbierbarkeit der Bakterien bestehen nach Eisenberg und Bleyer Unterschiede. Im allgemeinen sollen grampositive Bakterien stärker adsorbiert werden als gramnegative; auch das Verhalten der Membran (Gallerte usw.) mag von Einfluß sein. Bei der Schlammbelebung nimmt die Gesamtzahl der Bakterien nach den Erfahrungen in verschiedenen Belüftungsanlagen um 90% und darüber ab (Reichle und Weldert). Die Adsorptionswirkung des Schlammes genügt zur Erklärung dieser Keimverminderung, der Gedanke einer Auflösung (Rideal) widerspricht der biologischen Wirksamkeit des Verfahrens. Flu vertritt den Standpunkt, daß die Bakteriophagie in Flüssen und Kanälen keine Rolle spiele. Nakashima neigt dagegen der Ansicht zu, daß sie bis zu einem gewissen Grade an der Reinigung des Rohabwassers beteiligt sei. Soweit übrigens die Bakteriophagenwirkung in ursprünglichem Zusammenhang mit der Selbstreinigung gebracht worden ist, erstrecken sich solche Untersuchungen in der Hauptsache auf das Schicksal der pathogenen Bakterien (*Bacterium coli*, Dysenterie- und Typhusbakterien). Niemals gelang es, soweit ich die Literatur überblicke, Bakteriophagen von gleicher Wirksamkeit für nicht-pathogene Bakterien zu finden. Mit dem Vorkommen der Lysine für pathogene Bakterien befaßten sich auch die Studien von Bilouet in Lille. Seine Ergebnisse sprachen nicht zugunsten einer flußreinigenden Wirkung durch Bakteriophagie.

Bruns (Splittgerber) setzte im Laboratoriumsversuch dem durchfließenden Wasser bestimmte Mengen von Typhus-, Paratyphus-, Ruhr- und Cholerabacillen zu, um den Einfluß der Aktivierung festzustellen. Nach seiner Mitteilung wurden die pathogenen Bakterien im Schlamm zwar nicht restlos abgetötet, aber bis auf 97—98% vernichtet.

Nach der vorläufigen Mitteilung (Imhoff, Fries und Sierp) hatten die Versuche folgendes Ergebnis:

Abnahme der Keimzahl und des Kolutiters . . . . .	95—98%
„ „ Typhusbacillen in 3 Stunden . . . . .	96%
„ „ Typhusbacillen in 6 Stunden . . . . .	96%
„ „ Paratyphusbacillen . . . . .	97—98%
„ „ Ruhrbacillen:	
a) Shiga-Kruse-Bacillen . . . . .	97,5%
b) Flexner-Y-Bacillen . . . . .	97—98%
„ „ Cholerabacillen in 5 Stunden bei 5% Schlamm . . . . .	98%
„ „ Milzbrandsporen in 6 Stunden . . . . .	55%

In diesem Zusammenhang interessieren auch die von Sierp referierten Untersuchungen Wolmans über die Lebensdauer der Krankheitserreger im nassen Schlamm. Sie ergaben „für Typhuskeime eine Lebensdauer von höchstens 7 Tagen. Ebenso kommt Dr. Klingler vom Rockefeller medizinischen Untersuchungsamt bei seinen Untersuchungen über Bodenverschmutzungen zu dem Ergebnis, daß die Lebensdauer von krankheitserregenden Keimen im Abwasser nicht über eine Woche betrage. Der Typhusbacillus kann 5 Tage, der Flexner-Dysenteriebacillus 3 Tage nicht überleben. In einer schwach alkalischen Flüssigkeit . . . kann die Lebensdauer größer sein.

Paratyphuskeime verschwinden nach 3 Tagen in dem belüfteten und nichtbelüfteten Abwasser, während sie in sterilem Abwasser, in dem also die gegnerischen Keime abgetötet sind, sich länger halten können. Ebenso verschwinden die Choleravibrionen aus gewöhnlichem Abwasser bereits nach 6 Stunden, während sie in sterilisiertem, belüftetem Abwasser noch nach 14 Tagen nachzuweisen waren.“

Nach den Beobachtungen zahlreicher Autoren wie Emmerich und Wolter, Hunte Müller, Müller, Spiegel, Kißkalt (2) und den Ergebnissen der Versuche von Flu, ist in erster Linie die Freßtätigkeit der Protozoen für die Keimverminderung verantwortlich zu machen. Nach Gemünd fallen hauptsächlich die wasserfremden Bakterien der Vernichtung anheim, während die wasser-eigenen durch starke Vermehrung die Abnahme der Keimzahl wieder auszugleichen vermögen. Zu den wasserfremden gehören auch die Kolibakterien. Oehler, der mit gereinigten Protozoenkulturen den Nährwert der einzelnen Mikroben festzustellen versuchte, fand, daß am liebsten gramnegative Bakterien aufgenommen wurden, schlechter waren die grampositiven, am wenigsten die säurefesten zur Ernährung der Protozoen geeignet.

Ganz im Gegensatz zu all den günstigen Berichten über die Keimverminderung bei der Schlammbelebung steht die Mitteilung französischer Autoren (Courmont), der zufolge die Abwasserbehandlung mit aktiviertem Schlamm keine oder nur geringe Wirkung auf die darin enthaltenen Keime habe. Sie konnten lediglich eine Keimverminderung von 16–56% innerhalb 6–7 Stunden feststellen. Da diese Angaben der Autoren allen bisherigen Erfahrungen entgegenstehen, dürfte es sich erübrigen, auf die Ergebnisse ihrer Untersuchungen mit pathogenen Bakterien näher einzugehen.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß durch Abtöten der Mikroorganismen der beste Schlamm seine Wirkung verliert (Calvert). Es muß der Phase der Adsorption die Phase der biologischen Reinigung folgen, die die Adsorptionskraft regeneriert.

Inwieweit die Bakterienoberfläche an den Adsorptionsvorgängen beteiligt ist, dafür läßt sich schwer ein Maßstab finden. Versuche, durch Sterilisation des Schlammes die biologische Adsorption auszuschließen, scheitern daran, daß solche Zusatzstoffe zugleich die Oberflächenwirkung der adsorbierenden Substanz verändern (Frei). Beyerink schließt aus dem Verhalten der höheren Pflanzen und den eigenen Versuchsergebnissen mit der auxanographischen Methode, daß die Mikroben in der Lage seien, die dargebotenen Stoffe in weit beträchtlicheren Konzentrationen zu speichern als der Tension der Lösung entspricht. Nach Zsigmondy und Bredig (Kröhnke und Biltz) werden Goldteilchen aus kolloidalen Goldsollösungen durch Schimmelpilze quantitativ aufgenommen. Die Desinfektionskraft gelöster Bakteriengifte ist abhängig von dem Verhältnis der Gifkonzentration zur eingesetzten Bakterienmenge. Diese Hinweise mögen genügen, um darzutun, daß die biologische Adsorption bei Definition des Wesens der Schlammbelebung zu unrecht meist gänzlich vernachlässigt wird.

Außer den Ektoenzymen der Bakterien werden im aktivierten Schlamm auch Fermente zugegen sein, die sich im Rohwasser finden und den Exkreten menschlicher und tierischer Herkunft, den Küchenabfällen und gewerblichen Betrieben entstammen. Es ist natürlich nicht möglich, solche Fermente von denen der Bakterien zu scheiden. Pfund wies im aktivierten Schlamm kohlenhydratspaltende und proteolytische Fermente nach, auch Urease, Oxydase, Peroxydase und Katalase, dagegen gelang der Nachweis der Cellulose nicht.

Durch den Luftsauerstoff werden im Belüftungsbecken zunächst die Ferroverbindungen, der Schwefelwasserstoff und die Sulfide oxydiert. In der Folge dient der Sauerstoff, soweit er nicht ungenützt entweicht, fast ausschließlich den Dissimilationsprozessen. Bei dem Abbau der organischen Materie treten die verschiedensten Bakterien in Tätigkeit. Als Endprodukte der Zersetzung erscheinen Wasser, Kohlensäure und Carbonate, Sulfate, Nitrite und Nitrate, ferner auch Stickstoff in Form von Ammonsalzen. Hinreichende Sauerstoffzufuhr ermöglicht das gesetzmäßige Ineinandergreifen der symbiotischen und metabiotischen Prozesse. Durch die Oxydation der jeweils anfallenden

Stoffwechselprodukte schreitet der stufenweise Abbau ungehemmt bis zum Endziel der Mineralisierung fort. So wird der Schlamm durch physikalisch-chemische und biologische Prozesse von den gelösten und pseudogelösten (kolloidalen) adsorbierten Stoffen befreit.

Unter den Kolloiden des Abwassers sind jene Stoffe zu verstehen, die einer Abwasserprobe das Aussehen des Scheuerwassers verleihen, und selbst bei längerem Stehen nur ganz unansehnliche Mengen eines schleimigen Bodensatzes zur Abscheidung bringen. Sie passieren feines Filtrierpapier mit fast unveränderter Trübung. Es handelt sich in der Hauptsache um organische, schwefel- und stickstoffhaltige Stoffe der Haushaltungs- und Fäkalabwässer, daneben kommen auch anorganische Kolloide, insbesondere die des Eisens vor [Bach (1)]. Die Beseitigung der organischen Kolloide durch das Belebtschlammverfahren ist schon Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen. Pfund benützte die Ultrafiltration, um die organischen Krystalloide von den anorganischen Kolloiden zu trennen. Er bestimmte erst den Gesamtpermanganatverbrauch des Abwassers, hierauf den des Ultrafiltrates und die Differenz beider Resultate diente als Maßstab des Kolloidgehaltes. Die gleiche Methode verwandte auch Sierp (1), um die Abnahme der organischen Kolloide und Krystalloide zu verfolgen.

Besondere Bedeutung kommt den Eiweißkolloiden und ihren Abbauprodukten zu, soweit sie als Träger des organisch gebundenen Schwefels die Quelle der stinkenden Fäulnis sind.

Dunbar fand, daß biologisch gereinigte Abwässer ihre Fäulnisfähigkeit verloren hatten, wenn sich, parallel der Abnahme der Oxydierbarkeit und des Glührückstandes, ihr Gehalt an organischem Stickstoff um 60–65% verringert hatte. Der organische Stickstoff ist ein Faktor von weit größerer Wichtigkeit als man hinsichtlich seiner Mengenverhältnisse erwarten sollte. Nach einer Übersicht von Dunbar schwankte der Ammoniakgehalt der Abwässer bei einer Anzahl deutscher Städte zwischen 30 und 90 mg, während ein Gehalt von 59 mg an organischem Stickstoff, den Halle damals aufwies, schon außergewöhnlich hoch erscheint. Heute beträgt in der hallischen Kläranlage der N-Gehalt des Rohrwassers insgesamt 86,4 mg/l mit 9,2 mg gelöstem organischem N. Die geringe Menge des organischen N beruht nach Dunbar auf der raschen Zersetzung faulender Abwässer unter Bildung von  $\text{NH}_3$ .

Dunbar ließ eine große Zahl von häuslichen und städtischen Abwässern auf ihren Gehalt an Eiweiß untersuchen, jedoch mit negativem Erfolg. Dagegen fanden sich stets die dialysierbaren, peptonartigen Abbauprodukte des Eiweißes. Neuerdings hat auch die Frage nach dem Schicksal der Proteine praktische Bedeutung erlangt, da die Schlammaktivierung, z. B. in Houston und Chicago, auch zur getrennten Behandlung der Schlachthofabwässer dient, für die ein großer Anfall von Serumeiweiß charakteristisch ist.

Der Abbau der Eiweißkolloide vollzieht sich stufenweise durch die fermentative Tätigkeit der Protein-Pepton- und Amidbakterien. Der Eiweißstickstoff geht im Vergleich zum Amidstickstoff in der Regel nur langsam in Ammoniak über. An der Ammonifikation sind die meisten Heterotrophen beteiligt, besonders *Bacterium mycoides*, *Bacterium megatherium* und *Bacterium mesentericus*, ferner die Fluorescenten und Proteusformen (Löhnis).

Von nitrifizierenden Bakterien kennen wir nur autotrophe Genera, *Nitrosomonas* und *Nitrosokokus* (Nitritbildner) einerseits und *Nitrosobacter* (Nitratbildner) andererseits. Alle Berichte über die Auffindung heterotropher Arten haben sich bisher als Irrtum erwiesen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man auch den neueren Mitteilungen Sacks von vorneherein mit der äußersten Skepsis begegnet (Sack).

Die Atmungsintensität der nitrifizierenden Bakterien hat insbesondere Meyerhof untersucht. Seine Feststellung, daß die Nitrosomonaden auf freie Kohlensäure als Kohlenstoffquelle angewiesen sind, ist von Bonazzi bestätigt worden. Eine gewisse Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, inwieweit die Anwesenheit organischer Substanzen die

Nitrifikation zu unterdrücken vermag (Colemann). Die frühere generelle Behauptung von der Schädlichkeit organischer Substanzen wurde bald dahin modifiziert, daß nur gelöste organische Substanzen von schädlichem Einfluß waren. Barthel hielt noch 1914 an der These fest, daß bei Gegenwart leicht löslicher organischer N-Verbindungen keine Nitrifikation erfolge, bevor die genannten Verbindungen nicht vollständig mineralisiert worden seien. Doch hatte man sich schon vorher auf den Standpunkt geeinigt, daß auch die Behauptung von der Schädlichkeit der gelösten organischen Stoffe in dieser generellen Form nicht aufrecht zu erhalten wäre. Der günstige Einfluß der Humusstoffe auf die Nitrifikation und allgemeine Erfahrungen der Bodenmikrobiologie ließen es ratsam erscheinen, die Ergebnisse der früheren Untersuchungen mit Reinkulturen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in der Natur zu übertragen. Heute läuft die Frage der Schädigung der Nitrifikanten im wesentlichen darauf hinaus, daß man für die einzelnen löslichen organischen Stoffe Toleranzgrenzen zu ermitteln sucht. In neuerer Zeit haben Fred und Davenport die Unschädlichkeit kleiner Mengen für eine Reihe von Stoffen nachgewiesen. Die verschiedenen Autoren, die sich mit der Frage der Nitrifikation befaßt, sind sich darin einig, daß die Bildung des oxydierten N eine Funktion entsprechender Sauerstoffversorgung ist. Diese Wirkung hinreichender Luftzufuhr ist nach Horowitz-Wlassowa nicht in einer Begünstigung des Nitrifikationsprozesses, sondern in der Unterdrückung der Antagonisten, der denitrifizierenden Bakterien zu suchen.

Verschiedene Autoren, wie Fowler und Peck, führten den hohen N-Gehalt des belebten Schlammes auf die biologische Bindung des Luft-N zurück. Diese Ansicht wird heute wohl nicht mehr ernstlich vertreten. Die Quelle für die N-Anreicherung des Schlammes ist in den N-Verbindungen des Abwassers zu suchen. Ob in beschränktem Maße auch Luft-N fixiert werden kann, ist noch fraglich aber von geringer Wahrscheinlichkeit [Bach (7), Seiser].

Durch den Sauerstoff wird der von den Bakterien produzierte Schwefelwasserstoff stets sofort oxydiert. Holschewnikoff und Rubner (Ficker) fanden ja, daß Schwefelwasserstoff auch bei reichlicher Luftzuführung, allerdings in weit geringerer Menge gebildet wird. Möglicherweise liefert er den Thionsäurebakterien und auch den wenigen Beggiatoen die spärlich fließende Energie. Diénert (2) stellte fest, daß nach Einarbeitung des Schlammes sowohl Schwefel wie Polythionate der Oxydation, und zwar bis zur Sulfatstufe unterliegen.

Aus einem Vergleich mit den Lebensbedingungen der Bodenmikroben ergibt sich, daß der aktivierte Schlamm den Bakterien ganz besonders günstige Umgebungsbedingungen schafft. Die Tätigkeit der Bakterien im Acker ist eine Funktion von Korngröße und Wassergehalt (Rahn). Erst bei einer Reduktion der Flüssigkeitsschicht auf etwa 10—20  $\mu$  resultiert hier eine optimale Sauerstoffversorgung. Bei weiterer Verdünnung der Wasserhülle leidet das Bakterienwachstum wieder durch verlangsamte Diffusion der Nährsalze und der Stoffwechselprodukte. Beim Belebtschlammverfahren durchwirbeln die mit Mikroben besetzten Teilchen dauernd ein sauerstoffreiches Medium. Diese ständige Durchmischung gewährleistet die gleichmäßige Verteilung der Nahrungsstoffe und die immerwährende Abfuhr der Stoffwechselprodukte, die zudem eine starke Verdünnung erfahren.

Die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch, gelöstem Sauerstoff und der Belüftungszeit hat Buswell (1) auf Grund experimenteller Studien in graphischer Weise dargestellt. An gleicher Stelle wird auch der Zusammenhang von Schlammbewegung und Aktivierungsprozeß, bzw. die Notwendigkeit der beständigen Bewegung einer näheren Betrachtung unterzogen (vgl. auch die bereits angeführten Versuche in Rellinghausen). Die Versuche von Gorowitz-Massow weichen dagegen hinsichtlich der Versuchsanordnung so weit von den natürlichen Bedingungen ab, daß sie irgendwelchen Anspruch auf theoretische oder praktische Bedeutung nicht erheben können.

Mit einer wesentlichen Verdichtung des Luftsauerstoffs an der Schlammoberfläche ist wohl kaum zu rechnen. Infolge der Verdrängung durch das Lösungsmittel werden Gase aus Lösungen ja ungleich schwächer als aus Gasräumen adsorbiert (Warburg).

Nach den Untersuchungen von Greer sind die Anaeroben im Abwasser in geringerer Zahl vorhanden als die Aeroben (Greer). Beim Schlammbelebungsverfahren findet auf Grund seiner Zählversuche eine wesentliche Verminderung der Anaeroben nicht statt. Diese Feststellungen beziehen sich auf den aktivierten Schlamm. Da Greer aber lediglich die Zahl der Sporen ermittelte und die vegetativen Formen unberücksichtigt ließ, ist es doch sehr fraglich, ob ihn diese Methode berechtigt, die mitgeteilten Schlüsse aus seinen Versuchen zu ziehen. Andererseits wird vielfach die Meinung vertreten, daß die Fäulnisunfähigkeit des gereinigten Wassers zum großen Teil auf der Abtötung der Anaeroben beruhe. Für diese Behauptung experimentelle Unterlagen zu schaffen, hat man allerdings nie versucht.

Aus theoretischen Erwägungen heraus ist dieser Meinung folgendes entgegenzuhalten:

1. Selbst wenn die obligaten Anaeroben abgetötet würden, könnte die anaerobe Zersetzung der Fäulnisprobe ja durch die fakultativen Anaeroben erfolgen. Zu ihnen gehört beispielsweise der *Proteus vulgaris*, der besonders reichliche Mengen Schwefelwasserstoff liefert.

2. Es war schon Pasteur bekannt, daß anaerobe Bakterien in Mischkultur mit aeroben auch bei Luftzutritt gedeihen. Die Auffassung Pasteurs, daß der Sauerstoffverbrauch der Aeroben den Anaeroben die Existenz ermögliche, schien nach Kedrowsky diese Tatsache nicht restlos aufzuklären. Bienstock gelang dann der Nachweis, daß obligate Anaerobier durch Stoffwechselprodukte der Aerobier bei Luftzutritt zum Wachstum zu bringen sind (Bachmann). Wenn es also auch im Laboratoriumsversuch unter exzeptionellen Bedingungen gelungen ist, anaerobe Reinkulturen durch den Luftsauerstoff abzutöten, so ist dieses Resultat für die Beurteilung natürlicher Lebensgemeinschaften aus den angegebenen Gründen doch ohne Belang.

Die Tätigkeit der aeroben Schlammorganismen ist an eine hinreichende Sauerstoffversorgung gebunden. Anderenfalls unterbleibt die Oxydation des mineralisierten N oder bereits gebildeter oxydierter N dient den obligat Aeroben als Atmungsquelle (Seiser und Walz). Entweder erfolgt Reduktion zu Ammoniak oder Denitrifikation unter Entbindung von elementarem N. Die meisten Bakterien, die letztere Fähigkeit besitzen, gehören der weitverbreiteten Gruppe der Fluorescenten an. Sie sind auf organische Energiequellen angewiesen. Daneben kommen die wasserstoffoxydierenden Bakterien Niklewskis und die Thionsäurebakterien Lieskes in Frage, die nach Gehring im Schlamm der Gewässer ebenso wie in allen möglichen Bodenarten anzutreffen sind, also eine ubiquitäre Verbreitung zeigen. In weit größerer Anzahl als zur Denitrifikation sind die Bakterien zur Reduktion der Nitrate und Nitrite befähigt (Maassen).

Für die Denitrifikation in neutraler oder alkalischer Lösung kommen wohl fast ausschließlich biochemische Prozesse in Frage. Towler und Kotwal folgern aus ihren experimentellen Studien, daß die rein chemischen Faktoren, wie auch bei der Nitrifikation (Sestini), zu vernachlässigen sind.

Für das Heer der Saprophyten scheinen geringere Schwankungen des Sauerstoffgehaltes ohne Einfluß zu sein. Dagegen wirkt sich ein größeres Sättigungsdefizit auch in einer Verlangsamung der Dissimilationsprozesse aus. Infolge der gehemmten Oxydation der Stoffwechselprodukte und der veränderten Energiebilanz der Mikroben ist dies Ergebnis auch zu erwarten. Bei Sauerstoff-

mangel sind die Bakterien gezwungen, ihren Energiebedarf mehr und mehr durch Spaltung und Hydratation zu decken oder durch Reduktion anorganischer Sauerstoffquellen. Genuine Eiweißkörper und Peptone eignen sich für den dynamogenen Stoffwechsel ohne Luftzufuhr, aber viele ihrer Abbauprodukte vermögen die Spaltungsenergie nicht mehr zu liefern. Die weitgehende Destruktion der organischen Substanz führt zu einer Häufung organischer Stoffwechselschlacken, die Lebenstätigkeit der Mikroben sinkt. Die Sauerstoffverarmung der Lösung muß um so ungünstiger wirken, da die ausgesprochen aerophile Flora des aktivierten Schlammes plötzlich in veränderte Umweltsbedingungen gerät. Da nur ein Teil der Lebewesen diese Umstellung zu vollziehen vermag, ist eine Stagnation des Aktivierungsprozesses die unausbleibliche Folge.

Ebenso wie Unterbelüftung führt auch eine zu lange Belüftung zu einer Beeinträchtigung der Aktivität des Schlammes. Auf Kosten einer verminderten biologischen Verdauungskraft nimmt dann die Adsorptionskraft des Schlammes zu. Hier steckt wohl der Schlüssel zum Verständnis der praktischen Erfahrung, daß der „überbelüftete“ Schlamm an Wirksamkeit verliert. Die größere Adsorptionskraft ist ein Beweis für die weitgehende Säuberung der adsorbierenden Oberfläche von adsorbierter Substanz. Mit eintretendem Nahrungsmangel geht die Zahl der Mikroben zurück, in der Hauptsache deshalb, weil ihre Vermehrung nicht mehr Schritt hält mit der Nachfrage der Bakterienfresser. Es muß demnach auch ein zeitliches Optimum für die Regeneration des Schlammes geben, in der sich Adsorptions- und Verdauungskraft die Wage halten.

Bezüglich der Rolle der Protozoen verweise ich auf die Ausführungen im Kapitel „Betriebssicherheit“. Es siedeln sich die verschiedensten Bakterienfresser an, z. B. Rotatorien, Infusorien, Paramaecien, Vorticellen usw. Später treten auch Flohkrebse auf, so daß sich aus dem Gehalt an tierischen Planktonen die Eignung des aktivierten Schlammes als Fischfutter ohne weiteres erklärt. Der biologische Prozeß spielt sich während der Belüftungsdauer und der Zeit des Aufenthalts im Nachklärbecken ab (Sierp). Daß die Reinigungswirkung des aktivierten Schlammes ganz überwiegend das Werk der Bakterien ist, darin stimmen die meisten Autoren wie Ardern, Sierp (3), Diénert, Buswell usw. überein. Die Tatsache, daß die Fäulnisunfähigkeit des Abwassers bereits in der ersten Phase des Prozesses, durch die Adsorption der Schmutzstoffe erzielt werden kann, steht mit dieser Erfahrung nicht in Widerspruch. Denn die Kontinuität des Betriebes wird ja nur durch die beständige Schlammregeneration aufrecht erhalten. Eine starke Trennung zwischen physikalisch-chemischer und biologischer Phase kann selbstverständlich nicht gezogen werden, da diese Prozesse in Wechselbeziehung stehen und auch zeitlich ineinander übergreifen. So kann beispielsweise bei Anwesenheit von Schutzkolloiden die Bildung der Hydrogele und damit die Klärung der Abwässer solange verhindert werden, bis diese Stoffe durch Spaltung ihre Schutzwirkung verloren haben (Horowitz). Andererseits ließe sich der Fall denken, daß Schutzkolloide erst durch biologischen Abbau entstehen, wie dies für Stärke beobachtet (Liesegang) wurde. Neben den physikalisch-chemischen und biochemischen laufen auch rein chemische Prozesse her. Es ist trotzdem zweckmäßig, die erste Phase als die überwiegend physikalisch-chemische einer besonderen Betrachtung zu unterziehen, zumal diese Vorgänge sich in der Hauptsache mit so großer



Geschwindigkeit abspielen, daß sich schon dadurch eine gewisse Abgrenzung von der folgenden Phase des biologischen Abbaus ergibt.

Verfasser hat die Adsorptionskraft des Schlammes gegenüber Emulsionskolloiden und Krystalloiden verfolgt, von Suspensoiden das Verhalten des Eisensols im Gemisch mit einem hydrophilen Schutzkolloid. Als Typus der Trübungen durch feinste Schwebstoffe, wie sie sich beispielsweise als feinste Tontrübungen im Wasser finden, wurde Quarzsand gewählt, weil sich hier die Möglichkeit bot, den Vorgang auch quantitativ zu verfolgen. Von den N-haltigen organischen Substanzen wurde, auf N-Gleichheit bezogen, am wenigsten das Natriumsalz der Asparaginsäure, erheblich besser Pepton, am stärksten Blutserum adsorbiert. Dies Verhalten von Serum und Pepton ist deshalb von besonderem Interesse, weil die N-haltigen Abwasserkolloide die Ursache der Fäulnis unter  $H_2S$ -Entwicklung sind. Sie gehören der Hauptsache nach in die Gruppe der Peptone und jener Eiweißkörper, die zwischen Pepton und nativem Eiweiß stehen. Die Ferroverbindungen wurden rasch oxydiert und nach teilweisem Abbau des Schutzkolloids im Verlaufe der Belüftung in den Schlamm befördert. Suspensionskolloide vom Typus der feinsten Tontrübungen wurden sehr weitgehend, aber nicht restlos aus der Lösung entfernt.

Beim Durchlüften von Serum ohne Schlamm trat eine Trübung infolge Dispersitätsveränderung auf, so daß bei der Klärung eine minimale Sedimentation erfolgte. Durch die dauernde Verdichtung des Serums an der Oberfläche der feinen Luftbläschen muß ja die Häutchenbildung begünstigt werden [Bechhold (1)]. Die Luftperlen wirken als disperse Phase, an deren Oberfläche durch merkbare Adsorption (Freundlich) das Adsorbendum Zustandsveränderungen in der Richtung der Koagulation erfährt. Sobald der kolloidale N aus der Lösung verschwindet, nimmt der Bläschendurchmesser ziemlich unvermittelt zu. Es fehlt dann die schützende Hülle, die jedes Bläschen sofort beim Verlassen der freien Poren umgibt und ein Zusammenfließen mehrerer Bläschen verhindert. Man müßte demzufolge den Ablauf des Aktivierungsprozesses, wenigstens bei Anwesenheit von einer gewissen Menge von Kolloiden, auch durch Messung der Oberflächenspannung verfolgen können.

Diénerts Vermutung, daß die adsorbierende Wirkung vielleicht den Monocarbonaten der Alkalierden zukomme, hat sich nach Horowitz nicht bestätigt. Dagegen spielten die Bicarbonate insoferne eine Rolle, als ihre Zersetzung und die Ausscheidung der Monocarbonate Voraussetzung für die Klärung sei. Auf Grund dieser Tatsachen ließe sich der Klärungsvorgang und die Reifung des Schlammes (aber nur insoweit sie die erste Phase des Reinigungsvorganges betrifft!) folgendermaßen erklären:

„Jede neue Portion von Abwässern bringt immer neue Mengen von Fe und Al mit, die infolge der intensiven Luftzufuhr oxydiert werden und als Hydratoxyde ausfallen, um später wieder in der folgenden Abwasserportion gelöst zu werden, so daß die Menge von koagulierenden Stoffen sich immer anhäuft, bis schließlich deren quantitative Korrelation mit der Menge der Bicarbonate sich als optimale erweist.“

Nach Horowitz beruht also die Klärwirkung auf der Bildung kolloidaler Niederschläge, der Hydratoxyde von Eisen und Aluminium. „Gleichzeitig werden Proteinstoffe durch die Tätigkeit zahlreicher proteolytischer und peptolytischer Bakterienarten, von denen es in den Abwässern ebenso wie im Schlamm wimmelte und die dank der intensiven Luftzufuhr energische Tätigkeit entfalten, rasch zerstört — unter Bildung des Ammoniaks, das bald darauf teils vom Luftstrom mitgerissen, teils durch die Tätigkeit der Nitrosomonas oxydiert wird . . .“ „Die ‚Reifung‘ des Schlammes kann unserer Ansicht nach nichts anderes als dessen Anreicherung an Fe- und Al-Hydratoxyden ebenso wie an nitrifizierenden Bakterien sein. . .“ Diese zusammenfassenden Sätze stellt Horowitz an den Schluß seiner Arbeit. Auf S. 106 gibt er in Sperrdruck die gleiche Meinung vom Wesen der Schlammaktivierung wieder, indem er für die Reifung des Schlammes sowohl physikalisch-chemische als auch biologische Vorgänge verantwortlich macht. Die Schlußfolgerungen von Horowitz stehen also keineswegs „im krassen Widerspruch zu feststehenden Tatsachen“, wie Kammann in seiner Kritik behauptet (Ref. Zentrabl. f. d. ges. Hyg.).

Nach Sierp (3) sind die Vorgänge bei der Aktivierung „wohl als eine Kombination kolloidchemischer physikalischer und biologischer Vorgänge aufzufassen“. Die Entfernung der Kohlensäure durch den Luftstrom oder chemische Bindung hat eine geringe Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration zur Folge. Dadurch wird die Abscheidung der Oxyde des Eisens und Aluminiums begünstigt; die gebildeten Hydroxyde flocken die negativ geladenen Abwasser-kolloide aus.

Über die Eisenwirkung bei der biologischen Abwasserreinigung liegen bereits einschlägige Beobachtungen vor. Dunbar schloß aus experimentellen Versuchen, daß ein gewisser Gehalt der Füllkörper an Eisen die Adsorptions- und indirekt auch die Oxydationsvorgänge begünstigen müßte. Mit eisenfreiem Bimstein als Füllkörpermaterial war die Reinigungswirkung herabgesetzt, Zusatz von metallischem Eisen zu Kies begünstigt sie. Nach Fuller werden in den englischen Aktivierungsanlagen die Kolloide deshalb so leicht ausgeschieden, weil die Eisensalze als Klärmittel wirken. Peck weist auf die katalytischen Eigenschaften des Eisens hin und die eventuelle Zweckmäßigkeit eines Zusatzes von Eisensalzen, Wolman (1) auf die wichtige fällende und katalytische Wirkung von Eisen und Aluminium.

Es ist wohl anzunehmen, daß es auch hier ein Optimum für die Menge des Fällungsmittels gibt, wie für die Schnellfiltration bewiesen ist. Ein Zuviel des Fällungsmittels führt hier zur Lockerung der Flocken (Baylis). Auch Horowitz hat auf experimentellem Wege diesen Eindruck gewonnen. Daß bei den Fällungen die Wasserstoffionenkonzentration eine besondere Rolle spielt und ihrerseits wieder durch das  $\text{CO}_2$ -Gleichgewicht geregelt wird, haben schon die Untersuchungen über den Filtrationsprozeß des Wassers ergeben. Auch bei den Rieslern (Kißkalt) liegt ja in der Entfernung der  $\text{CO}_2$  eine Komponente ihrer Wirksamkeit.

Auf biologischem Gebiet ist die katalytische Wirkung des Eisens, so beim Warburgschen Atmungsmodell (Liesegang), bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Die Notwendigkeit eines gewissen Minimums an Eisen wurde auch für die Bakterien erwiesen, in jüngster Zeit für die Wasserstoffoxydation (Ruhland). Die günstige Wirkung gewisser organischer Säuren, so auch der Humussäuren, beruht auf ihrer Fähigkeit, Eisen in Lösung zu halten, zum Teil unter Bildung komplexer Salze. Insbesondere ist für die Assimilation des elementären N der begünstigende Einfluß erheblicherer Mengen von Eisen zur Genüge bewiesen (Remy).

Die Eisenwirkung bei der Aktivierung zu prüfen, wird schon durch die kolloidchemischen Erfahrungen nahegelegt. Die Schwermetallsalze führen in Eiweißsolen bereits in sehr geringen Konzentrationen zur Flockenbildung (Freundlich). Auch organisierte Suspensionen, wie Bakterien, werden durch kolloidales Eisenoxyd gefällt [Bechhold (1)]. Kröhnke und Biltz fanden, daß Abwasserstoffe auch bei Abwesenheit von Elektrolyten, ebenso wie anorganische Kolloide, durch solche entgegengesetzten Vorzeichens abgeschieden werden. Richter hat darauf eine eigene Methode gegründet, Abwasser-kolloide titrimetrisch zu bestimmen.

Es ist nun seit längerem bekannt, daß der aktivierte Schlamm negativ geladen ist, was auch von Diénert bestätigt wird. Buswell und Long sind deshalb zum Schluß gekommen, daß die physikalische Flockung keine Rolle bei der Belüftung spiele, da die gleichnamige Ladung von Schlamm- und Abwasser-kolloiden ihre Flockung verhindern müßte. Nun werden aber beim Aktivierungsprozeß die Ferrosalze rasch oxydiert und das entstehende positiv geladene Ferrohydroxyd zeigt, wie früher Richter (Neu) betonte, gerade in *Statu nascendi* eine besonders große Adsorptionsfähigkeit. Auf der Lüftung von Wässern auf verschiedene Weise beruhen ja die allbekanntesten Enteisungsverfahren. Es

ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß in einigen kleineren Anlagen in Ontario (Howard) das Preßluftverfahren mit Filtrosplatten mit gutem Erfolge für diesen Zweck verwendet wird.

#### IV. Vorzüge und Nachteile des Belebtschlammverfahrens.

**Einleitung.** Im folgenden sollen kurz die Vor- und Nachteile des Verfahrens nach dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens einer kurzen Besprechung unterzogen werden. Der Enthusiasmus, mit dem das Verfahren aufgenommen wurde, zeigt nur zu deutlich, wie sehr die Mängel der Reinigungsmethoden empfunden werden, die bisher als vortrefflich gepriesen wurden. In Deutschland scheint es deshalb vor allem geboten, auch den Siegeszug des neuen Verfahrens mit jener nüchternen Beurteilung zu verfolgen, die unserer wirtschaftlichen Lage entspricht. Da uns die Möglichkeit großzügiger Experimente fehlt, müssen die Erfahrungen des Auslandes meist diese Lücke füllen. Um so mehr hat sich die Essener Versuchsanlage durch die experimentelle und praktische Prüfung des Verfahrens den Dank aller interessierten Kreise gesichert.

Die Beurteilung eines Abwasserreinigungsverfahrens hat nach den Gesichtspunkten des Reinigungseffektes, der Bau- und Betriebskosten und der eventuellen wirtschaftlichen Nutzung zu erfolgen. Schlüsse dieser Art haben nur innerhalb gewisser Grenzen Geltung, die durch besondere lokale Verhältnisse gezogen sind. Der geforderte Reinheitsgrad ist abhängig von der Größe des Vorfluters, von dessen Ufersiedlungen, von der Inanspruchnahme zur Trink- und Brauchwasserversorgung. Für die Baukosten sind vor allem die Geländebeziehungen, das Gefälle, die Bodenbeschaffenheit, die Anlieferung des Baumaterials und der Geländepreis von Belang. Die Möglichkeit der landwirtschaftlichen Nutzung der Dungstoffe ist fast ausschließlich eine lokale Frage. Sehr wesentlich für die Wahl eines Reinigungsverfahrens sind die klimatischen Faktoren, der Verschmutzungsgrad, die Zusammensetzung, die Mengenverhältnisse der Abwässer sowie die größeren zeitlichen Schwankungen in dieser Hinsicht. Aus diesem flüchtigen Überblick ergibt sich schon die Schwierigkeit einer allgemeinen Betrachtungsweise. „In jedem Falle“, schreibt Imhoff (2), muß „das Verfahren herausgefunden werden, das für die Ansprüche des Gewässers gerade noch ausreicht und dabei im Bau und Betrieb die geringsten Kosten fordert.“

##### A. Reinigungswirkung.

Mit dem Belebtschlammverfahren sind alle Abwässer zu reinigen, die dem Abbau durch Mikroorganismen zugänglich sind. Der erzielbare Reinigungseffekt ist dem guter Rieselfeldabflüsse mindestens gleichzustellen (Weldert). Der Abfluß der deutschen Anlage in Rellinghausen [Sierp (3)] ist absolut fäulnisunfähig, hat also eine relative Haltbarkeit von 100% (s. u.). Der Permanganatverbrauch ist 15—40 mg/l, entsprechend einer Abnahme von etwa 85—92%. Die Prüfung mit der Sichtscheibe im Nachklärbecken ergab eine Durchsichtigkeit bis zu 2 m, während sie im Rhein oft nur 50—60 cm beträgt. Der Ammoniak des Rohwassers (10—40 mg/l) wird bis zu 75% abgebaut, der Harnstoff völlig, die Harnfarbstoffe zu mindestens 95%. Reichle und Weldert berichten von ihrer Besichtigungsreise der amerikanischen Anlagen, daß die Abflüsse „vollständig klar, praktisch fast frei von Schwebestoffen und fäulnis-

unfähig“ waren. Kuhn, den eine Studienreise an zahlreiche englische Anlagen aller Arten führte, fand mit einer Ausnahme, daß „das Wasser klar wie Bachwasser abließ“. Auch Bezault, der in Colombes-Paris in einer Versuchsanlage nach dem Simplex-Verfahren Pariser Abwässer reinigte, schließt sich auf Grund von 15monatlicher Versuchserfahrung dem günstigen Urteil in den übrigen Ländern an. Ein besonderer Vorteil des Verfahrens liegt in der Vermeidung jedweder Geruchsbelästigung und der Ausschaltung der Fliegenplage. Dies gilt auch für die den Belebungsbecken sonst an Wirksamkeit nachstehenden Tauchkörperanlagen. Ferner wird die Verbreitung von Krankheitskeimen in die umgebende Luft vermieden [Cavel (2)]. Was die Entkeimung des Abwassers betrifft, so sind Chlorung und Bodenfiltration allerdings überlegen und vom hygienischen Standpunkt deshalb auch weiterhin vorzuziehen [Imhoff (3)]. Bei der Schlammbelebung nimmt die Gesamtzahl der Bakterien um 90% und darüber ab (Weldert), nach Imhoff reicht seine Wirkung nahe an die der genannten Verfahren heran. Aber die Abtötung der Bakterien durch Chlor bzw. ihre Zurückhaltung durch filtrierende Bodenschichten garantieren vor allem eine größere Betriebssicherheit als sie durch die Sedimentation der Schlammflocken gewährleistet ist.

Hinsichtlich der Reinigung der Industrieabwässer werden die Erwartungen am besten nicht zu hoch gespannt. Es ist klar, daß hier, wie es in der Natur der biologischen Reinigung liegt, gewisse Grenzen gezogen sind und daß den Versuchen, diese Grenzen zu verschieben, wirtschaftliche Faktoren ein vorzeitiges Halt gebieten. Maßgebend für die Möglichkeit der biologischen Reinigung ist vor allem der Verdünnungsgrad gewerblicher Abwässer. Kessener berichtet aus Holland über die Reinigung industrieller Abwässer von Zuckerraffinerien, Molkereien, Strohstoff- und Kartoffelmehlfabriken, die sämtlich auch der üblichen biologischen Methode zugänglich waren. Das Schlammbelebungsverfahren lieferte sehr vielversprechende Ergebnisse. Scouller untersuchte die Reinigungsmöglichkeit von Abwässern chemischer Fabriken. Er machte hierbei die Beobachtung, daß der belebte Schlamm sich an gewerbliche Abwässer gewöhnen ließ, die unverdünnt anfänglich nicht zu reinigen waren. Wurden dem häuslichen Abwasser steigende kleine Mengen von solchem Abwasser zugesetzt, konnte nach 30 Tagen letzteres sogar in unverdünntem Zustand gereinigt werden. Über Schlachthof- (Fugate) und Gerbereiabwässer liegen eine Reihe von Berichten vor. Über die ersteren aus Houston und Chicago im günstigen Sinne, über die Reinigung der letzteren sind die Meinungen geteilt. Die Schlachthofabwässer sind überreich an organischer Substanz und deshalb besonders schwierig zu reinigen. In Forth Worth führte sowohl eine Art Faulverfahren wie auch Tropfkörperbehandlung nicht zum Ziel. Erst eine 10stündige Belüftung des (durch eine 2—2½stündige Vorklärung) entschlammten Abwassers lieferte einen klaren Abfluß (Moor).

In Milwaukee wird das Abwasser zur Zufriedenheit gereinigt (Haupt) trotz Beimengung vieler Industrieabwässer, besonders aus Gerbereien. Auch in Hertford (Duckworth) war die Reinigungswirkung gut. Dagegen arbeitete die Anlage in Bury (Bolton) nicht entsprechend, sobald Gerbereiabflüsse beigemischt wurden. Die Versuchsanlage des Abwasserverbandes von Groß-Chicago (Pearse-Langdon) hatte mit Gerbereiabwässern im allgemeinen bedeutend schlechtere Ergebnisse als mit städtischen Abwässern anderer Art. Die

geringe Anpassungsfähigkeit des Verfahrens an jene Wässer machte sich besonders im Winter geltend.

Fuller [Howard (2)] berichtet über gute Wirkung gegenüber gewerblichen Abwässern, auch solchen aus Wollwäschereien, und meldet nur einen Versager in Leeds aus besonderen Gründen und in Manchester wegen Abwässern einer Gasfabrik. Das wegen des Zuflusses aus Wollwäschereien sehr schwer zu behandelnde Abwasser der Stadt Bradford konnte auch durch das Belebungsverfahren nicht in wirtschaftlicher Weise gereinigt werden. Dagegen ermöglichte diese Vorbehandlung eine vierfache Belastung der Filter bei befriedigender Reinigungswirkung (Reddie). Garner hat mit der Reinigung von Abwässern aus Webereien und Farbstoffabriken, zu je  $\frac{1}{3}$  mit dünnem häuslichen Abwasser gemischt, angeblich günstige Resultate erzielt und glaubt unter gewissen Umständen einen Zusatz von billigen Stoffen wie Eisenhydroxyd und Kieselsäure empfehlen zu können.

Von dem günstigen Einfluß der Eisensalze war bereits früher (Kapitel 3) die Rede. Die Ausflockung des Eisens durch den Belüftungsprozeß ist auch für den Vorfluter von nutzbringender Wirkung. Denn der aus Eisenabwässern ausgefällte Ockerschlamms hat neben seiner mechanischen auch eine direkte physiologische Schädigung jener Organismen zur Folge, die als Schlammverzehrer große produktionsbiologische Bedeutung haben (Krämer).

Die Versuche in Rellinghausen haben gezeigt, daß das Schlammbelebungsverfahren sehr empfindlich ist gegen Beimengung von Öl und Teer, die den Schlamm mit einer luftundurchlässigen Schicht überziehen. Um diesem Übelstand abzuweichen, wurde ein mit Druckluft arbeitender Ölfänger eingebaut (Imhoff, Fries und Sierp). In Rotherham (Turner) und Bury (Bolton) entstanden Schwierigkeiten durch Abwässer der Ammoniakgewinnung, in Rotherham auch durch solche aus einem Eisenwerk. Nach Cavel (1) wird bereits durch einen geringen Gehalt an freier Säure im Wasser ( $p_H = 5$ ) die reinigende Wirkung des biologischen Schlammes stark herabgesetzt, nach Diéner (1) bereits bei  $p_H = 6$ . Cavels Versuche ergaben, daß mit zunehmender Säuerung zu einer steigenden Hemmung der biologischen Vorgänge auch die Peptisation der ausgeflockten Kolloide, d. h. die Rückkehr in die disperse Phase tritt.

Laut eines Versuchsberichtes aus Milwaukee soll durch Aktivierung auch das Phenol aus Gasabwässern zu entfernen sein [Howard (2)]. Nach Imhoff besteht diese Möglichkeit nur bei gemeinsamer Behandlung mit großen Mengen häuslichen Abwassers. Sierp (3) teilt mit, daß in Gerthe eine Anlage über ein Jahr betrieben und dabei das Phenol zu 99,8% abgeschieden worden sei. Das Kokereiwasser mit einem Gehalt von 1500 mg/l Phenol war dabei im Verhältnis 3 : 1 mit häuslichem Abwasser gemischt. Für die Reinigung von Abwässern aus Kokereiebenenproduktenanlagen und Preßhefefabriken scheint sich nach entsprechender Einarbeitung das Emscherfilter von Bach (2) zu eignen. Bei den Abwässern der letztgenannten Fabriken wurde in kürzester Zeit die Fäulnisunfähigkeit erzielt. Für phenolhaltiges wie saures organisches Abwasser ist das Verfahren in Deutschland patentiert [Imhoff (3)].

Mit der Beseitigungsmöglichkeit der Ammoniakwässer aus Nebenprodukten haben sich Frankland und Silvester, Shirrow, Ardern, Locket, Fowler und Baily eingehend befaßt. Trotzdem durch Bodenfiltration und Tropfkörper nach Einarbeitung Phenole, Kresole, Naphthene usw. biologisch abgebaut werden können, scheidet die praktische Anwendbarkeit dieser Verfahren doch an dem außerordentlichen Geländebedarf, den die notwendige, hochgradige Verdünnung solcher Abwässer bedingt (Baily).

Das Emscherfilter zeigt nach Einarbeitung mit häuslichen Abwässern eine etwa zehnfach erhöhte Leistungsfähigkeit im Abbau der Phenole, die dabei größtenteils zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. Die Reinigungskosten sind aber auch hier noch zu hoch.

Die Reinigungswirkung der Tauchkörper wurde von Imhoff einer sorgfältigen vergleichenden Prüfung unterzogen. Sie ist abhängig von der Tauchkörpergröße. Bei einer 2stündigen Durchflußzeit des Emscherbrunnens wird für die Vor- und Nachreinigung etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde, für den Tauchkörper 1 Stunde berechnet. Natürlich stehen die Ausmaße der einzelnen Beckenabschnitte in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zueinander, da ja der Sedimentationsprozeß der Vor- und Nachreinigung an eine bestimmte Zeitdauer gebunden ist. „Trotz dieser geringen Größe (der Tauchkörper nämlich), die etwa  $\frac{1}{25}$  bis  $\frac{1}{50}$  der üblichen Raumgröße von Tropfkörpern ausmacht, erreicht man in solchen Körpern bei dünnem Abwasser die Grenze der Fäulnisfähigkeit und bei dickerem Abwasser mindestens 50% Abnahme der Oxydierbarkeit.“ Tauchkörperanlagen erreichen demnach nicht den mit Preßluftbecken erzielbaren Reinigungseffekt, da vor allem deren günstige Bedingungen für elastische Betriebsführung fehlen, doch übertreffen sie ganz erheblich die Leistung gewöhnlicher Absatzbecken. Die folgende Tabelle [Imhoff (3)] gibt vergleichend „die relative Haltbarkeit“ gereinigten Abwassers wieder:

	Dünnes Abwasser	Dickes Abwasser
Mechanische Reinigung im Absetzbecken . . .	20—35%	10—15%
Volle biologische Reinigung nach dem Schlammbelebungsverfahren . . . . .	100%	100%
Tauchkörper des oben genannten Ausmaßes .	75%	40%

Unter dem amerikanischen Begriff der „relativen Haltbarkeit“ des Abwassers versteht man das Verhältnis von Sauerstoffgehalt zum „biochemischen Sauerstoffbedarf“, ausgedrückt in Prozent. Der biochemische Sauerstoffbedarf ist diejenige Sauerstoffmenge, die nötig ist, um alle biologisch angreifbaren Schmutzstoffe abzubauen. Er wird bestimmt durch Verdünnung des Abwassers mit so viel reinem Wasser, daß die Mischung nach Beendigung des biologischen Abbaues noch unverbrauchten gelösten Sauerstoff enthält. [Näheres siehe in den Arbeiten von Bach (3), Mahr, Keefer and Regester und Theriault.] Nach Imhoffs Ansicht ist die relative Haltbarkeit der beste Maßstab des Reinheitsgrades.

Über den Reinigungseffekt der Aerofilter orientieren die Veröffentlichungen von Basiakine, denen zufolge die Aerofilter eine Reinigungshöchstleistung liefern, aber nicht die Anpassungsfähigkeit der Lüftungsbecken besitzen. Die durchschnittliche tägliche Belastungsmöglichkeit betrug 15 cbm, während die zum Vergleich herangezogenen Tropfkörper nur 0,86 cbm bewältigten. Der Reinigungseffekt steht selbstverständlich auch in Beziehung zur Korngröße des Aerofilters.

Die Versuche erstrecken sich auf die Bestimmung der Kohlensäure, des Ammoniaks, der Nitrate und Nitrite, des Sauerstoffverbrauchs und der Durchsichtigkeit. Die mitgeteilten Ergebnisse der Leistungsprüfung sind so günstig, daß man sie vorerst nur mit einer gewissen skeptischen Zurückhaltung aufgenommen hat. Der Vergleich mit den Preßluftbecken mußte bei dem erwähnten Belüftungsmodus mittels durchlochter Röhre von vorneherein sehr zugunsten der Aerofilter ausfallen. Die geringe biologische Sauerstoffadsorption im Lüftungsbecken erklärt sich ohne weiteres aus der unzureichenden Luftverteilung.

Besonders eifrige Verfechter fanden die Verwendung des Flockenschlammverfahrens als Teilreinigung zur Entlastung vorhandener biologischer Körper. In Birmingham genügt eine 1stündige Behandlung des sehr konzentrierten Abwassers mit Druckluft, um einen Reinigungseffekt von 60% zu erzielen und alle Gerüche zu beseitigen [Kammann (2)]. Mit derart gereinigtem Abwasser können bei gleichbleibendem Reinigungseffekt die Tropfkörper mehr als doppelt so stark belastet werden. In Decatur ist die Aufnahmefähigkeit der Tropfkörper durch die Belüftung der Emscherbrunnenabflüsse verdreifacht worden.

Die wirtschaftliche Bedeutung einer solchen Teilreinigung wird durch den Erfolg in Birmingham beleuchtet. Die besonders schlechten Vorflutverhältnisse und der industrielle Aufschwung würden dort jährlich die Errichtung von 4000 qm neuer Tropfkörper erfordern. Durch die Zwischenschaltung der Belüftungsanlage werden die jetzigen Tropfkörper aller Voraussicht nach auf Jahrzehnte hinaus genügen. Nach Calvert wird durch eine solche Vorbehandlung zudem die Geruchsbelästigung durch die Tropfkörper vermieden und möglicherweise auch die Fliegenplage überwunden.

Eine Teilreinigung oder „halbe biologische Reinigung“ stellt auch die Abwasserbehandlung mittels der Tauchkörper dar. Bei den Preßluftkörpern ist die gute Fettabscheidung ein besonders günstiger Begleitumstand der Reinigungswirkung. Fette, Seife, Öl und Teer werden durch die aufperlenden Luftblasen an die Wasseroberfläche geführt, so daß sie durch Abschöpfen zu beseitigen sind [Imhoff (3)].

Die günstige Wirkung der Teilreinigung zeigt schon die große Schmiegsamkeit des Verfahrens, sich in vorhandene Anlagen einzugliedern. Mit Recht wurde diese Elastizität wiederholt als besonderer Vorteil gerühmt. Durch wechselnde Dauer und Intensität der Durchlüftung können Schwankungen in der Zusammensetzung der Abwässer ausgeglichen werden. Das Druckluftverfahren, noch besser die Kombination von Druckluft und mechanischer Bewegung sind wegen größerer Aktionsfähigkeit den rein mechanischen Verfahren vorzuziehen.

In die Literatur ist die Behauptung, daß mit der Belebtschlammbehandlung jeder erforderliche Reinheitsgrad erzielt (Lockett) bzw. die Aktivierung zu jedem beliebigen Zeitpunkt unterbrochen werden könne, ziemlich kritiklos übernommen worden. Ein Abbruch des Verfahrens nach der ersten Phase (Adsorption der kolloidalen Substanzen) sollte die theoretische Forderung sein, da der Abfluß, praktisch fäulnisunfähig, den gesetzlichen Vorschriften damit genüge (Whitehead). Wäre aus lokalen Gründen eine durchgreifendere Reinigung geboten, sollte diese auf Tropfkörpern bis zur höchsten Oxydationsstufe erfolgen. Jede vorzeitige Unterbrechung des Aktivierungsprozesses erfordert selbstverständlich eine getrennte Schlammregeneration. Diese Frage wurde bereits gestreift und die Zweckmäßigkeit dieses Vorschlages sehr in Zweifel gezogen.

Die Belüftung soll auch unbeschadet der Wirkung kürzere Zeit, eventuell während der Nachtstunden unterbrochen werden können (Bolton). Es wird von den besonderen Umständen, der Temperatur, dem Nitratgehalt usw. abhängen, ob und in welchem Umfang während solcher Ruhepausen eine Belüftung des Rücklaufschlammes geboten ist. In Rellinghausen hat sich jedenfalls das Stillsetzen der Anlage während der Nachtstunden nicht bewährt.

In den Wintermonaten wird sich die Belebtschlammbehandlung vielfach erübrigen. Die Neueinarbeitung einer Anlage nach einer solchen längeren Ruhepause ist nur mit geringem Zeitaufwand verbunden, da sich die erforderlichen

Mengen aktivierten Schlammes, eventuell unter Zuhilfenahme von Frischschlamm der Vorklärung in verhältnismäßig kurzer Zeit beschaffen lassen [Sierp (4 u. 3)]. Über den Wirkungsgrad des aktivierten Schlammes bei niederen Temperaturen sind wir noch wenig unterrichtet. Die Rellinghauser Anlage soll nach Imhoff, Fries und Sierp gegen Kälte fast unempfindlich sein. Für die Tropen kann nach Fowler die Brauchbarkeit des Verfahrens, wie nicht anders zu erwarten war, als bewiesen gelten. Sein Urteil stützt sich auf die Erfolge von 3 Aktivierungsanlagen, einer in Jamshedpur, einer in Shanghai und einer in der Nähe von Calcutta.

### B. Bau- und Betriebskosten.

Die Baukosten einer Schlammbelebungsanlage sind niedriger als die einer gleichwertigen Tropfkörperanlage. Besonders ins Gewicht fällt der geringe Bedarf an Gelände und Bodengefälle. Nach einer Aufstellung von Thumm, die von Sierp (1) mitgeteilt wurde, besitzt das Schlammbehebungsverfahren im Verhältnis zur Raumbeanspruchung die größte Leistungsfähigkeit aller biologischen Methoden. Dagegen sind die Betriebskosten höher als beim Tropfkörperverfahren. In England wurden nach dem Kriege mancherorts, z. B. in Manchester, an Stelle der Füllkörper Aktivierungsanlagen errichtet, da diese baulichen Veränderungen billiger als die Instandsetzung der verschlammten Füllkörper waren. Andererseits wurden auch Füllkörper in Tropfkörper umgebaut, und zwar in solche aus größerem Material. Auch aus Amerika (Campaign und Urbana) liegen Beispiele vor, daß Tropfkörper bei der Wahl des Verfahrens bevorzugt wurden. Nach Sterman wären für eine Belebtschlamm-anlage die Baukosten um 20% billiger, die Betriebskosten aber doppelt so teuer gewesen. Im ersteren Fall wurden auch die Baukosten für Tropfkörper niedriger veranschlagt. Dagegen nimmt Harries für Tropfkörper bedeutend höhere Baukosten an und in Eldorado (Jewell) wählte man aus dem gleichen Grunde das neue Verfahren. Nach dem Urteil englischer Sachverständiger (Kuhn) betragen die Anlagekosten nur  $\frac{2}{3}$  von denen biologischer Körper, die Betriebskosten aber seien gleich. In dem Buche von Fuller und Mc. Clintock, in dem die abwassertechnischen Erfahrungen namhafter Fachleute niedergelegt sind, wird die Meinung vertreten, daß Belebungsanlagen im Bau wahrscheinlich billiger, im Betrieb aber teurer als Tropfkörper zu stehen kämen. In Rellinghausen wurde die Schlammbelebungsanlage den Tropfkörpern wegen geringerer Baukosten vorgezogen. Zu den hohen Bodenpreisen gesellte sich hier noch die Geländeknappheit im engen Tale. Nach Kuhn nehmen Belüftungsanlagen nur den dritten Teil des Raumes von biologischen Körpern ein. Im rheinisch-westfälischen Industriegebiet wird deshalb das System der Tropfkörper wegen der hohen Anlagekosten mehr und mehr verlassen. Das Interesse der beteiligten Kreise wendet sich der Schlammaktivierung zu [Sierp (5)].

Für die Betriebskosten spielt, wie bereits früher erwähnt, der Belüftungsmodus eine ausschlaggebende Rolle [Sierp (3)]. Einem Kraftverbrauch von 25 PS für 3790 cbm Abwasser in Amerika entspricht beim kombinierten Belüftungsverfahren des Ruhrverbandes ein solcher von 7 PS. Kraft- und Betriebskosten vermindern sich demnach um über 60%. Es muß dabei allerdings berücksichtigt werden, daß es sich in Rellinghausen um ein stark verdünntes Abwasser handelt.



Die Baukosten der Anlage in Indianapolis (Reichle und Weldert) betragen für 300 000 Einwohner 2 Millionen Dollar, für den Kopf 26,6 M. An Betriebskosten ergeben sich allein für die Luftzufuhr 3000—5000 M. bei einer Abwassermenge Kopf/Tag von fast 700 Liter. — Der Baukostenvoranschlag für die North-Side-Kläranlage von Chicago für 800 000 Einwohner mit etwa 650 000 cbm Abwasser beziffert sich auf 46,7 Millionen Mark. — Im Januar 1924 wurde eine Schlammbelebungsanlage in Betrieb genommen, die die Abwässer der Städte Pasadena (einschließlich San Marino), Süd-Pasadena und Alhambra verarbeitet. Sie setzt sich zusammen aus 2 Dorr-Feinrechen, 18 Belebungsbecken, 4 Absitzbecken (Dorrklärer), 11 Schlammwiederbelüftungsbecken und 2 Oliverschlammpfiltern. Die Anlage, für 100 000 Einwohner berechnet, hat 2,3 Millionen Mark gekostet oder 23 Mark pro Einwohner. — Die Anlage von Bury mit Simplexbelüftung, die täglich 3630 cbm Abwasser reinigt, kostete 200 000 Mark oder 55 Mark auf 1 cbm Tageswassermenge. — Nach Whitehead betragen die Anlagekosten für einen Abwasseranfall von 13 600 cbm täglich

für Tropfkörper . . . . .	148 000 Pfd. Sterling,
für Belebtschlammverfahren . . . . .	117 000 „ „
für Belebtschlammverfahren unter Nachschaltung von Tropfkörpern . . . . .	121 000 „ „

Die jährlichen Betriebskosten für diese 3 Reinigungsarten belaufen sich auf 2,75 bzw. 3,08 bzw. 2,71 sh pro Kopf der Bevölkerung (Whitehead). — Imhoff (3) gibt einen Kostenüberblick der Anlage von Manchester-Withington und der deutschen Anlage in Rellinghausen. Letztere ist billiger als alle ausländischen Anlagen, obwohl ungünstige lokale Verhältnisse die Baukosten erhöhten. Nach der letzten Mitteilung von Imhoff, Fries und Sierp betragen die Baukosten ohne Grunderwerb, Bauzinsen und Versuchsbauten:

Emscherbrunnen mit Zubehör . . . . .	180 000 M.
Schlammbelebungsanlage . . . . .	360 000 „
<hr/>	
Zusammen 540 000 M.	

An Betriebskosten fallen jährlich 50 000 Mark an, bei einer Abwassermenge von 22 000 cbm täglich oder 600 Liter Kopf/Tag. Die außerordentlich große Wassermenge ist durch lokale Verhältnisse bedingt. Die Baukosten für 150 Liter Kopf/Tag würden nur etwa die Hälfte betragen haben. Allerdings müßte das konzentrierte Abwasser länger belüftet werden.

Als sehr günstig wegen niedriger Betriebs- bei mäßigen Anlagekosten wird von Whitehead aber nicht ohne Widerspruch (Public works) die Teilreinigung mit einstündiger Durchlüftung und anschließender Nachbehandlung auf Tropfkörpern bezeichnet. Trotz zwölfstündiger Wiederbelüftung des Rücklaufschlammes berechnet sich nach Imhoff (3) in Birmingham eine Raumersparnis von 66%. Ganz besonders wirtschaftlich im Verhältnis zur Leistungsfähigkeit arbeitet, wie bereits früher erwähnt, die biologische Teilreinigung mit Preßluftkörpern. Es wird nur der 10. Teil des Kraftbedarfs einer Belebungsanlage mit Vollreinigung benötigt. Zu diesen geringen Betriebskosten addiert sich lediglich ein niedriger Baukostenzuschlag für die Emscherbrunnen, der 5—10% nicht übersteigen dürfte.

### C. Schlammabeseitigung.

Der aktivierte Schlamm hat einen durchschnittlichen Wassergehalt von 98%, in den Wintermonaten wurde auf der Versuchsanlage in Milwaukee (Haupt) selbst ein Wassergehalt bis zu 99,5% festgestellt. Dieses hohe Wasserbindungsvermögen des Schlammes ist der Hauptübelstand beim Belebtschlammverfahren, einerseits wegen der Schwierigkeit der Entwässerung, andererseits wegen des großen Raumbedarfs. Ein Schlamm von 99% Wasser nimmt das doppelte Volumen eines solchen von 98% ein, das fünffache eines solchen von 95%.

Die anfallenden Mengen von Überschußschlamm schwanken innerhalb weiterer Grenzen. Sie sind abhängig vom Wassergehalt und dem Grad der biologischen Reinigung des Schlammes, dem Gehalt des Abwassers an Kolloiden, dem Verhältnis der organischen zu den anorganischen Kolloiden, insbesondere auch von der Klärwirkung der Vorreinigung und dem Sedimentationsprozeß im Nachklärbecken. Das in England beobachtete Aufblähen des Schlammes, wobei der Schlamm bei gleichbleibender Gewichtsmenge der Trockensubstanz plötzlich sein Volumen verdoppelt oder noch mehr vergrößert, ist bis jetzt noch unaufgeklärt (Calvert). Vorläufig wird diese Erscheinung mit den Regenwetterzuflüssen oder dem Überhandnehmen der Protozoen in Beziehung gebracht.

In Milwaukee (Haupt) fallen je nach der Jahreszeit verschieden, 5—20 cbm Schlamm pro 1000 cbm Rohabwasser an, im Winter bis zu 23 cbm. Nach Eddy treffen auf 1 cbm Abwasser 10 Liter Schlamm. In der Belüftungsanlage für Schlachthofabwässer Chicagos kommen auf 1 cbm Abwasser 44—47 Liter Überschußschlamm wegen des hohen Gehalts dieser Wässer an organischer Substanz [Sierp (1)]. Andererseits berichtet Elrod aus Graham in Texas den seltenen Fall, daß gar kein Überschußschlamm angefallen sei. Die dortige Anlage bediente sich eines Faulraumes als Vorreinigung und arbeitete damals nur mit halber Belastung. Imhoff (3) berechnet pro Kopf und Tag bei bester Vorreinigung 3 Liter, ohne Vorreinigung 7 Liter Überschußschlamm.

Die Beseitigung des Überschußschlammes ist das Hauptproblem des Belebtschlammverfahrens. Bei kleineren Versuchsanlagen war er leicht zusammen mit dem Schlamm der Vorklärung zu entfernen. In England wurde er zum Auffüllen von tiefliegendem Gelände benutzt, in schmalen Erdgräben beerdigt, oder in See gefahren. Mußte der belebte Schlamm für sich allein beseitigt werden, so wurde er auf Land gepumpt und getrocknet oder es wurde auf künstlichem Wege die Entwässerung versucht (Fuller). Auch heute sind in England noch ausreichende Geländeflächen vorhanden, so daß sich keine Schwierigkeiten bei der Unterbringung des Schlammes ergeben (Calvert). Trotzdem sind Bestrebungen im Gange, durch Beimengung gemahlener Hausmülls den Wassergehalt des belebten Schlammes herabzudrücken und den Düngewert zu erhöhen. Im übrigen bleibt man den alten Methoden treu (Calvert), den Schlamm unterzupflügen, unter Wasser zu versenken oder breitzuziehen. Die Entwässerung mit Luftpumpe, Schleudern oder Pressen (Annual report) wurde dort als zu kostspielig befunden, ebenso das Trocknen in 10—15 cm hoher Schicht auf Sand oder Aschenuntergrund. Um die den Düngewert beeinträchtigende Beimischung von Sand und Kies zu vermeiden, waren versuchsweise auch Betontrockenbeete in Benutzung (Lamb).

In Houston (Eddy) bediente man sich des einfachen Mittels, den Schlamm in Teiche zu pumpen und ausfaulen zu lassen. Mit der Frage der künftigen Entwässerung und Trocknung des Schlammes haben sich, wie schon erwähnt, die englischen, vor allem aber die amerikanischen Anlagen befaßt, so in Houston, Pasadena, Milwaukee (Hatton), Indianapolis und Chicago (Mohlmann). Unter Anwendung der verschiedensten Filter- und Trockenapparate, durch Zusatz von Chemikalien usw. wurde unter ganz erheblichen Kosten die Lösung dieses Problems versucht.

Nach Haupt haben in Milwaukee Hatton und seine Mitarbeiter durch Verarbeitung des Schlammes ein trockenes, streubares und innerhalb gewisser Grenzen auch lagerbeständiges Düngemittel gewonnen. Schon die Betrachtung des Werdegangs dieses Düngemittels und des benötigten Aufwandes an maschineller Betriebseinrichtung ließ jedoch eine Rentabilität als ausgeschlossen erscheinen. Erst durch Zumischung von Kali und Phosphat erhält der zermahlene Trockenschlamm den Wert eines Volldüngemittels für die Landwirtschaft, mit einem Gehalt von 4,61% verwertbarem Stickstoff. Der Verkauf des Düngemittels ist abhängig von der Jahreszeit (Frank). Deshalb wurde ein Lager-schuppen notwendig mit einem Fassungsraum von 25 000 Tonnen (Pearse), um den Schlammanfall der Sommermonate aufzunehmen. Diese Art von Düngerbereitung hat sich selbst für amerikanische Verhältnisse als nicht tragbar erwiesen. Hatton hat 8 Millionen (Splittgerber) Dollar, nach einer anderen Mitteilung 16 Millionen, allein für die Errichtung der Trocknungsanlage flüssig gemacht. Einem Gestehungspreis von 27 Dollar je Tonne Dünger steht ein Verkaufspreis von 7—8 Dollar gegenüber. Es ist natürlich nicht möglich, bei höheren Preisen einen aufnahmefähigen Markt zu finden. Die amerikanischen Anlagen tragen diese Differenzen, nur um ihre Schlammengen los zu werden (Splittgerber). Angesichts dieser Tatsachen kann man sich schwerlich dem Eindruck verschließen, daß die früheren so günstigen Berichte über die kaum zu befriedigende Nachfrage seitens der Golfklubs, der Obstplantagen und der Kunstdüngerfabriken mehr im Dienste der Propaganda als der Aufklärung gestanden haben. Die Hattonsche Düngerfabrikation ist aber nicht nur vom Standpunkt der Absatzmöglichkeit, sondern auch im Hinblick auf die technische Lösung des Problems als ein völliger Fehlschlag zu buchen. Nach dem neuen Bericht von Hatton und Keefer (zit. Straßburger) entstanden solche Betriebsschwierigkeiten, daß an Stelle der erhofften Tagesleistung von 30 bis 35 t zur Berichtszeit nur 5 t täglich getrocknet werden konnten. In Chicago-Despleines (Imhoff) arbeitet eine ähnliche Schlammverwertungsanlage jedoch nur für 40 000 angeschlossene Einwohner gegenüber 600 000 in Milwaukee. Der Dünger soll besonders für Mais, Tabak, Kartoffeln, Tomaten und, wegen Fehlens von Unkrautsamen, für Rasenflächen geeignet sein. Die Kunstdüngerfabriken ergänzen den mineralischen Stickstoff ihrer Düngstoffe mit dem organischen des Trockenschlammes.

Der N-Gehalt des belebten Schlammes beträgt etwa 5—7% (Weldert), also bis zu 2% mehr als der von gewöhnlichem Abwasserschlamm. Im Durchschnitt von 66 Bestimmungen fand Buswell (2) 5,63% Stickstoff, auf Trockensubstanz berechnet, nach Noerr enthielt der getrocknete und gepulverte Schlamm neben 10% Wasser 5,5—7,5% N. In Milwaukee waren von durchschnittlich 7,4% Gesamt-N des trockenen Schlammes 71% für die Pflanzen leicht aufnehmbar (Kadish). Auf Grund von Düngungsversuchen ist der Trockenschlamm getrocknetem Blut als gleichwertig zu erachten. Auf der

Versuchsanlage Rellinghausen [Sierp (1)] wurde infolge der starken mineralischen Beimengungen durch die Haldenabwässer und den Sandgehalt höchstens ein Gehalt von 3,5% N erreicht.

Mit Rücksicht auf den hohen Düngewert hielt man es in Amerika für erstrebenswert, möglichst viel Überschußschlamm zu erhalten [Buswell (1)]. Das Verfahren ist ja zunächst „in England und Amerika mit einem ausgesprochen wirtschaftlichen Ziele, nämlich der Gewinnung von wertvollem stickstoffhaltigem Dünger ausgebildet worden“ [Imhoff (2)]. Fowler soll heute noch den Standpunkt vertreten, daß die Stickstoffgewinnung beim Schlammbelebungsverfahren eine Umwälzung in der Stickstoffwirtschaft der Welt hervorrufen müsse. Diese Prophezeiungen erinnern an den Mahnruf Liebigs (Dunbar), daß alle Länder verarmen müßten, die der Landwirtschaft die Dungkraft ihrer Abwässer entzögen. Heute hat sich die Erkenntnis durchgerungen, daß nur ein Bruchteil des Düngerbedarfs der Volkswirtschaft durch Nutzung der menschlichen Abgänge gedeckt werden kann. Für Deutschland ist dieser geringe Anteil rechnerisch erwiesen [Heilmann (1)]. Zudem handelt es sich vielfach um einen Dünger von zweifelhafter Güte (Kurz). Man wird selbstverständlich auch weiterhin den Bedürfnissen der Landwirtschaft Rechnung tragen und die lokalen Möglichkeiten landwirtschaftlicher Nutzung zu erschöpfen suchen. Die günstigen Erfahrungen mit der düngenden Feldberegnung und den Fischteichen mögen hier den Weg in die Zukunft weisen. Der leitende Gesichtspunkt für die Abwasserbeseitigung bleibt nach wie vor die grundsätzliche Einstellung, daß es sich hier um hygienische Maßnahmen handelt, denen die der praktischen Nutzung unterzuordnen sind. Fleck und Heilmann warnen mit Recht vor dem Standpunkt von Migge und Schemmel, die sich mit jedem System wirtschaftlicher Nutzung einverstanden erklärten. Im Ausland sind aus sanitären Gründen sogar vielfach strenge Bestimmungen für die Verwendung von Abwasserschlamm als Düngemittel erlassen [Wolman (2)]. Die landwirtschaftliche Nutzung scheidet überdies in der Regel nicht an der Bereitwilligkeit der Städte, Düngstoffe abzugeben, sondern an den Transportkosten und der mangelnden Nachfrage seitens der Landwirtschaft. Die Stadt Leipzig hat beispielsweise im vergangenen Jahre eine halbe Million Mark geopfert, um den bei den Landwirten nicht unterzubringenden Grubenhalt der Trockenklosetts in besonderen außerhalb der Stadt gelegenen Gruben aufzuspeichern (Kruse).

Der Gestehungspreis des Trockenschlammes beim Schlammbelebungsverfahren wäre so hoch, daß eine Schlammabeseitigung dieser Art in Deutschland nie ernstlich in Erwägung gezogen wurde. Das Trocknen auf Sickerbeeten in dünner Schicht kommt schon wegen des großen Geländebedarfes nicht in Frage. Der einzig gangbare Weg für deutsche Verhältnisse ist die Schlammabeseitigung nach dem Vorschlag Imhoffs, den Überschußschlamm im Faulraum der Vorreinigungsbecken gemeinsam mit dem anfallenden Klärschlamm ausfaulen zu lassen.

In den Jahren 1916–1921 haben Gore William und George G. Nasmith versucht, belebten Schlamm wegen der Schwierigkeit der Entwässerung ausfaulen zu lassen. Rohes, von Sperrstoffen befreites Abwasser wurde einem durchflossenen Faulraum zugeleitet, der Abfluß belüftet. Der Überschußschlamm wurde von Zeit zu Zeit aus dem Belüftungsbecken, in das der aktivierte Schlamm des Nachklärraums selbsttätig zurückkrutschte, in den durchflossenen Faulraum zurückbefördert. Bei diesen Versuchen zeigte der ausgefaulte Schlamm die gleich gute Beschaffenheit wie Emscherbrunnenschlamm. Die erste

wissenschaftliche Behandlung fand die Ausfäulung des aktivierten Schlammes in den Versuchen des Ruhrverbandes. Vor der Abteilung der American Society of Civil Engineers in New York trat Imhoff zum erstenmal mit diesem Thema in die Öffentlichkeit; der Vortrag wurde in der folgenden Publikation Imhoffs (1) auszugsweise wiedergegeben.

Die Durchführbarkeit dieses Vorschlags hat Sierp (1) experimentell bewiesen und zugleich festgestellt, daß durch die Belebtschlammbeimengung die Produktion der brennbaren Gasmengen um das Doppelte gesteigert wurde. Die Menge des ausgefauten Schlammes mit normalerweise 0,2 Liter Kopf/Tag erhöhte sich auf 0,36 Liter Kopf/Tag. Dabei ging das Volumen des belebten Schlammes von 2,5 Liter Kopf/Tag (mit 98% Wasser) auf 0,16 Liter Kopf/Tag (mit 80% Wasser), also auf  $\frac{1}{16}$  des ursprünglichen Volumens zurück. Der Wassergehalt sank bereits nach 7 Tagen von 98% auf 91%. Die gemeinsame Schlammfäulung erfordert nach Berechnung des Ruhrverbandes eine Vergrößerung der bisherigen Faulräume um rund 50% ihres Fassungsvermögens. Nicht so günstig lauten die Versuchsergebnisse von Pearse in Calumet (zit. Straßburger). Der ausgefautete Schlamm mit 80% Wassergehalt wird in der üblichen Weise auf Trockenbeeten weiterbehandelt. Gasentwicklung und damit Faulraumgröße ändern sich mit der Abwassertemperatur, da bei höherer Temperatur innerhalb gewisser Grenzen mit einer gesteigerten Gasentwicklung auch kleinere Faulräume benötigt werden. Der große Einfluß der Wärme auf die Methangewinnung ist durch die Versuche von Sierp (6), Blunk, Watson, Straßburger u. a. hinreichend bewiesen und auch durch die Praxis, z. B. in Decatur [Imhoff (5)] bestätigt worden. Da hier das gewerbliche Abwasser die Faulräume der Emscherbrunnen erwärmt, beträgt die gelieferte Gasmenge das Doppelte der gewöhnlichen Zahlen.

In Rellinghausen genügte der vorhandene Faulraum (Faulräume der Emscherbrunnen und hochgelegener Nachfaulraum) schon den Ansprüchen der mechanischen Klärung nur knapp. Für die weitere Belastung mit aktiviertem Schlamm waren sie unzureichend, vor allem, weil der Nachfaulraum mit einer mittleren Jahrestemperatur von 10° nur etwa  $\frac{1}{4}$  der Leistung gleichgroßer Faulräume von Emscherbrunnen (an der Gasproduktion gemessen) aufzuweisen hatte. Diese Kalamität wurde durch Heizung des Nachfaulraumes auf 21° behoben, und zwar unter Verwendung des allein vom Nachfaulraum gelieferten Gases. Seither wird Faulschlamm von bester Beschaffenheit mit etwa doppeltem N-Gehalt produziert, der Methangehalt des Gases beträgt noch über 73% (Imhoff, Fries und Sierp). Die Schlammausfäulung ist eine glückliche Lösung des Schlammproblems, zumal es ja auch nach dem Urteil von Gasfachmännern (Nerretter) im volkswirtschaftlichen Interesse liegt, die bisher nutzlos entwichenen Gasmengen restlos aufzufangen und sie der Gasversorgung zuzuführen. Inwieweit der Faulprozeß im Einzelfall durch besondere Zusammensetzung der Abwässer beeinflusst wird, muß bei Feststellung der Faulraumausmaße berücksichtigt werden [siehe auch Sierp (2)]. Jedenfalls hat sich der Faulprozeß auch für gewerbliche Abwässer schon bewährt [Hurd (2)].

Der Vorschlag Imhoffs wurde in Rellinghausen bereits praktisch erprobt. Die Ergebnisse des ersten Betriebsjahres waren zufriedenstellend. Auch in Amerika hat sich unter der Führung Hurds ein Umschwung der Meinungen zugunsten des Faulverfahrens vollzogen (Splittgerber). Die Berichte aus Indianapolis und Chicago lauten günstig. Nach dem Jahresbericht der Kommission für Abwasserschamm (Pearse) führt die Mischung von Frischschlamm und belebtem Schlamm, geimpft mit Faulschlamm, in verhältnismäßig kurzer Zeit zu guter Vergasung. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wurde in Indianapolis die Errichtung der Anlagen für künstliche Schlamm-trocknung eingestellt, im Gebiet des Gesundheitsamtes von Chicago wird nach dem

Vorbild des Ruhrverbandes der Überschußschlamm in die Vorreinigung des Emscherbrunnens zurückgepumpt. In einer 3-Städteanlage für insgesamt 20 000 Einwohner in Kalifornien (Veatsch) sind Einrichtungen getroffen, daß der Schlamm sowohl durch die Sedimentation in den Absitzbecken als auch unmittelbar in die Faulräume der Emscherbrunnen befördert werden kann. Die amerikanischen Versuche, die sich auf ein- und zweistöckige Anlagen erstrecken, sind nach dem Urteil der oben erwähnten Kommission noch nicht abgeschlossen.

In einer Anlage des Ruhrgebietes [Sierp (5)] wurde eine biologische Schlammeseitigung durch nachgeschaltete Fischteiche versucht. Der Schlamm soll sich vermöge seiner reichhaltigen Besiedelung mit Lebewesen gut als Fischfutter eignen, so daß Aussicht besteht, die dort anfallenden Schlamm-mengen in nutzbringender Weise verwerten zu können.

#### D. Betriebssicherheit des Belebtschlammverfahrens.

An Betriebssicherheit kommt vorläufig die Schlammbelebungen den bisherigen biologischen Methoden offenbar noch nicht gleich. Die Befreiung von Schwebstoffen ist in hohem Maße abhängig vom Verlauf des Sedimentationsprozesses im Nachklärbecken. Die Koagulationsfähigkeit des Schlammes und der zeitliche Ablauf der Sedimentation, insbesondere das Niederschlagen der feineren Schwebstoffe ist jedenfalls Schwankungen unterworfen. Die Intensität der Schlamm-bewegung, der Gehalt des Wassers an fällenden und flockbaren Substanzen, die spezifische Schwere der Flocken, die Ladungsverhältnisse der Kolloide usw. mögen zur Erklärung dieser Erscheinung herangezogen werden. Nach Scouller bedingen Eisen- und Aluminiumsalze eine Volumenverminderung des belebten Schlammes. Ich verweise auf die einschlägigen Erörterungen in Kap. III. Buswell (2) macht darauf aufmerksam, daß bei Temperaturerhöhung aus dem mit Luft gesättigten Schlammabwassergemisch Luft entweicht und so zum Auftrieb der Schlammteilchen führt. Die Zunahme des Schlammvolumens, also die mangelhafte Verdichtbarkeit der Flocken, ist ein Ausdruck für die verminderte Senkungsgeschwindigkeit. Solche Störungen bedingen Schwankungen in der Dosierung des Rücknahmeschlammes sowie einen voluminöseren Anfall von Überschußschlamm. Ob neben den physikalisch-chemischen auch biologische Wandlungen des Schlammcharakters in dieser Beziehung häufiger eine Rolle spielen, läßt sich heute noch nicht entscheiden, da die Schlammbelebungen ja Neuland für die biologische Forschung ist.

Kolkwitz vermutet, daß ein übermäßiges Anschwellen des aktivierten Schlammes durch Bakteriengallerte erzeugt werden könne. Bei zu reicher Entwicklung infolge Überlastung des Schlammes bestünde auch die Gefahr eines Übertritts von beweglichen Arten ins freie Wasser, sowie einer Verlegung der peripheren Poren der adsorbierenden Kolloids-substanzen. Nach Scouller soll die Wucherung eines besonderen Abwasserpilzes die Ursache der Schlammblähung sein.

In Manchester wurde Schlammfladenbildung infolge unzureichender Belüftung und im Zusammenhang damit das vermehrte Auftreten von Protozoen beobachtet (Shenton). Beim Aufblähen des Schlammes wurden Carchesium, Vorticellen und Paramaecien in besonders reichlicher Menge festgestellt. Durch

Zusatz von gewissen Kohlentearbstoffen, die bei bestimmter Dosierung nach Protozoen töteten, aber Bakterien unbeeinflusst ließen, also durch eine partielle Sterilisation, gewann der Schlamm seine frühere bakterielle Wirksamkeit wieder.

Daß der Entwicklung der tierischen Organismen große Bedeutung für den regulären Ablauf des Aktivierungsprozesses zukommt, dafür sprechen schon die Erfahrungen der Bodenmikrobiologie (Löhnis). Der Boden zeigt dann seine größte Produktionsfähigkeit, wenn die edaphischen Organismen sich in einem Zustande des Gleichgewichtes befinden. Die einseitige Vermehrung einer Gruppe, also eine Störung dieses Gleichgewichtes, ruft auch Störungen im natürlichen Kreislauf der Stoffe hervor. So erklären sich Hiltner und Störmer die Erscheinung der Bodenmüdigkeit durch ein plötzliches Überwuchern der Bakterienfresser. Die Richtigkeit dieser Anschauung ist durch zahlreiche Arbeiten, so von Russel und Hutchinson, bestätigt, und man hat solche Fälle von Bodenmüdigkeit auch wirksam durch partielle Sterilisation der Böden bekämpft. Betreffs der tierischen und pflanzlichen Lebewesen des belebten Schlammes sei besonders auf die Studien von Kolkwitz (2) und Buswell (2) verwiesen.

Wenn nun auch vorläufig noch wenig Erfahrungen darüber vorliegen, wie häufig und inwieweit Änderungen in der Zusammensetzung der Biozönosen die Wirkung des Belebtschlammverfahrens beeinträchtigen können, beweisen die gelegentlichen Beobachtungen, z. B. in Manchester und Essen-Rellinghausen, doch immerhin, daß mit solchen Störungen zu rechnen ist. Sierp machte in Kiel die Mitteilung, daß Chironomuslarven in Kürze den ganzen Schlamm verzehren können, falls ihre Entwicklung in den toten Punkten der Belebungs- und insbesondere den Nachklärbecken nicht unterbunden wird.

Die jeweils neben den Bakterien vorhandenen, zahlenmäßig zurücktretenden Lebewesen sind nach Kolkwitz hinsichtlich der Art bzw. der Häufigkeit kennzeichnend für die Aktivität des Schlammes. Sie gehören meist der Gruppe der Mesosaprobien an (Kolkwitz) und weichen bei Überlastung des Schlammes einer mehr polysaprobien Lebensgemeinschaft. Auf dieser Basis bietet sich, wie bei der Beurteilung der Selbstreinigung der Flüsse oder der Belastung der Kläranlagen (Schlick), die Möglichkeit einer laufenden biologischen Betriebskontrolle. Von den Bakterien dienen die leicht erkennbaren Beggiatoen als Leitorganismen, die auch sonst zur Feststellung von Verunreinigung äußerlich klarer Wasser herangezogen werden (Ellis). Von Bedeutung ist neben der Häufigkeit ihres Auftretens das Fehlen oder Vorhandensein der Schwefeleinschlüsse.

Nach Sierp (3) ist es vorläufig noch notwendig, die Leistung einer Belüftungsanlage an Hand folgender Kriterien zu überwachen:

1. Abnahme der Oxydierbarkeit;
2. Abnahme der Fäulnisfähigkeit;
3. Grad der Durchsichtigkeit;
4. Sauerstoffgehalt bzw. Sauerstoffzehrung;
5. Ammoniakabbau, Nitrat- und Nitritbildung.

Diese Forderungen decken sich mit dem Standpunkt von Uhlenhut und Remy. Zur erstmaligen oder laufenden Prüfung biologischer Kläranlagen genügt es nicht, eine oder die andere chemische Bestimmung heranzuziehen. Vor allem aber sollten auch die chemischen Umwandlungen der N-haltigen Substanzen quantitativ ermittelt werden.

Die täglichen Untersuchungen in Houston ergaben, daß die Bestimmung des oxydierten und des Ammoniakstickstoffes ein Werturteil über die Schlammbeschaffenheit erlauben. Der Abfluß der Anlage zeigte dann die beste Reinigung, wenn er über 2 mg Nitrate und unter 10 mg Ammoniak enthielt. Auch die Bestimmung des Sauerstoffgehaltes gibt

Aufschluß über Schlammbeschaffenheit und Belastungsmöglichkeit, besonders eine vergleichende Untersuchung über den Sauerstoffgehalt des aktivierten Schlammabwassergemisches und des Wassers beim Verlassen der Nachklärbecken (Lockett).

Buswell und seine Mitarbeiter haben vor allem das Verhalten der Stickstoffverbindungen als Reinigungstest bei ihren Versuchen mit Dorr-Peck-Becken benutzt. Eine Nitrifikation soll, wie auch Kuhn aus England berichtet, für den erstrebten Reinigungserfolg nicht notwendige Vorbedingung gewesen sein. Die größte Dauerhaftigkeit der Abflüsse wurde aber doch erzielt, wenn entsprechende Nitrat- und Nitritmengen bei gleichzeitigem Luftüberschuß vorhanden waren. Selbstverständlich ist der Nitrat- und Nitritgehalt auch von wesentlicher Bedeutung für den Ausfall der Fäulnisproben, da der gebundene Sauerstoff einer Reihe von aeroben Bakterien ein Leben in der Anaerobiose ermöglicht.

Über die Tauchkörper teilt Imhoff (3) mit, die Preßluftkörper seien den Drehkörpern an Betriebssicherheit überlegen, da letztere zur Verschlammung neigten. „Die Preßluftkörper aber, wie sie in Kettwig ausgeführt worden sind, haben nach einjährigem Betrieb noch keine Verschlammung gezeigt.“ Die stoßweise Luftzufuhr mittels pendelnder Rohre beugt hier einer Verschlammung am wirksamsten vor, da der Schlamm sich nicht anzuheften vermag.

Der Grad der Betriebssicherheit einer Belebungsanlage ist natürlich in hohem Maße abhängig von der sachkundigen Leitung der Betriebskontrolle und der Elastizität des gewählten Verfahrens. Hinweise letzterer Art finden sich in dem Kapitel über die Technik verschiedentlich eingestreut. Auch über die Leistungsfähigkeit hinsichtlich der Abwasserentkeimung sind die bisherigen Erfahrungen bereits mitgeteilt. In der gemeinsamen Anlage Pomona-Claremont-La Verne wird der Abfluß auf einer Farm verrieselt oder nach vorheriger Chlorung einem kleinen Bachlauf übergeben (Veatsch). Die Chloranlage in Rellinghausen ist stillgelegt (Imhoff, Fries und Sierp), bleibt aber bestehen. Wird Chlor dem gereinigten Abfluß zugesetzt, so genügt nach den dortigen Erfahrungen 1 g zur Desinfektion von 1 cbm Abwasser, während früher, bei nur mechanischer Abwasserreinigung, 20 g Chlor benötigt wurden.

### Schluß.

Die bisherigen Ausführungen haben die Vorzüge und Nachteile des Belebtschlammverfahrens beleuchtet. Unter der Voraussetzung, daß der anfallende Schlamm durch den Faulprozeß ohne erhebliche Mehrkosten zu bewältigen ist, bestehen keine Bedenken gegen die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens, wenn geeignetes Gelände für die billigeren Rieselfelder nicht zur Verfügung steht. Wie bereits eingangs dieses Kapitels erwähnt, sprechen bei der Wahl eines Abwasserreinigungsverfahrens die lokalen Verhältnisse letzten Endes das entscheidende Wort. So kann man sich beispielsweise im Emschergebiet mit einer mechanischen Abwasserklärung begnügen, während die Ruhr als Trinkwasserspender eine biologische Nachreinigung erfordert. Das Zusammentreffen mehrerer Faktoren, wie Geländeknappheit, geringes Bodengefälle und zugleich Notwendigkeit einer geruchlosen und fliegenfreien weitgehenden Abwasserreinigung können gegebenenfalls das Belebtschlammverfahren als die einzig geeignete Methode erscheinen lassen. Für Industriegebiete ist der erzielbare Reinigungsgrad bei Verwendung und Rückführung von Abwässern zu Brauchwasserzwecken häufig von größerer Wichtigkeit als die Betriebskostenfrage einer Reinigungsanlage. Zur Entlastung vorhandener biologischer Körper hat



sich die Zwischenschaltung von Lüftungsbecken bereits in die Praxis eingeführt. Nach dem Berichte der General Filtration Co. ist das Belebungsverfahren für kleinere Orte mit einigen tausend Einwohnern ebenso wie für große Städte geeignet. In Ryswyk wurde für eine Gartensiedlung mit etwa 600 Köpfen von Kessener eine Preßluftanlage errichtet und mit gutem Erfolg betrieben (Cautermann). Allerdings wird die Betriebsführung bei größeren Anlagen eine rationellere sein. Die laufende Betriebskontrolle ist nach übereinstimmendem Urteil des In- und Auslands nicht zu umgehen; sie bereitet aber einer chemisch und biologisch geschulten Kraft wohl keine Schwierigkeiten und bringt in diesem Fall auch keine weitere finanzielle Belastung mit sich.

#### Literatur.

- Annual report, sewage treatment Manchester rivers department. Surveyor. Vol. 62, p. 309. 1922.
- Ardern: Die Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm. Algemeen Handelsblad. Amsterdam 13. Oktober 1926. Ref. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 50, S. 15. 1927.
- Arnhold, Fritz: Über die Bedeutung des Schlicks als Mittel zur Pflanzenernährung und Bodenverbesserung. Landwirtschaftl. Jahrb. Bd. 53, S. 205. 1923.
- Bach, H. (1): Die Bestimmung der Kolloide im Abwasser. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 43, S. 600. 1920.
- (2): Das „Emscherfilter“, eine neue Form des biologischen Körpers für Abwasserreinigung. Wasser und Gas. Bd. 16, S. 374. 1926.
- (3): Der biochemische Sauerstoffbedarf von Wasser und Abwasser und seine Bestimmung. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 47, S. 395. 1924.
- (4): Bestimmung des „Humus“ im Abwasserklärslamm. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 19. 1926.
- (5): Deutsches Patent 412 555. Belüfteter Filterkörper innerhalb eines Emscherbrunnens. 6. November 1923.
- (6): Phenolhaltige Abwässer und ihre Reinigungsmöglichkeit. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 39, S. 1093. 1926.
- (7): Kann Abwasserklärslamm aerob abgebaut werden? Gesundheits-Ingenieur. Bd. 47, S. 407. 1924.
- Bachmann, Fritz: Beitrag zur Kenntnis anaerober Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 36, S. 1. 1913.
- Baily, T. Lewis: Effluents from ammonia plants and their disposal. Surveyor. Vol. 68, p. 80. 1925. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 11, S. 638. 1926.
- Battige, A.: Bemerkungen zu den Aufsätzen „Das Schlammbelebungsverfahren“ und „Biologische Tauchkörper“. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 50, S. 344. 1927.
- Baylis, J. R.: Study of flocculation phenomenon with microscope. Engineer. news-record. Vol. 92, p. 769. 1924.
- Barthel, Chr.: Die Einwirkung organischer Stoffe auf die Nitrifikation und Denitrifikation im Ackerboden. Zeitschr. f. Gärungsphysiologie. Bd. 4. 1914.
- Basiakine, N. A.: Recherches chimiques sur les boues activées faites aux laboratoires en 1916—1917. Travaux de la commission de Moscou (Prof. Stroganoff). 1923.
- Die Lösungsgeschwindigkeit des Sauerstoffs als Faktor der biologischen Abwasserreinigung. 5. Bericht des Ausschusses für Abwasserreinigung der Stadt Moskau. Bd. 1, Teil 3, Abschnitt 2. Moskau 1925. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 21, S. 252. 1926.
- Versuche der Abwasserreinigung mit Aerofiltern im Jahre 1923. 5. Bericht des Ausschusses für Abwasserreinigung der Stadt Moskau. Moskau 1925. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 21, S. 251. 1926.
- Bechhold, H. (1): Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden und Leipzig. 2. Aufl. 1919.
- (2): Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 48, S. 385. 1904.
- Beyerink, M. W.: Über die Adsorptionerscheinung bei den Mikroben. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 29, S. 161. 1911.
- Bezault: Quinze mois d'expérience d'épuration, des eaux d'égouts par les boues activées. Rev. d'hyg. Tome 47, p. 1176. 1925.

- Bilouet, V.: Epuration spontanée des eaux de rivière et lyse transmissible. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 708. 1926.
- Bleyer, Leo: Über die Adsorption von Bakterien und Agglutininen durch Suspensionen und Kolloide. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 33, S. 478. 1922.
- Blunk, H.: Beitrag zur Berechnung von Faulräumen. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 28, S. 37. 1925.
- Bolton, J.: Elasticity of the activated sludge process. Surveyor. Vol. 66, p. 85. 1924.
- Bonazzi, Augusto: On nitrification IV. The carbon and nitrogen relations of the nitrite ferment. Journ. of bacteriol. Vol. 6, p. 479. 1921.
- Bury's simplex surface aeration plant. Surveyor. Vol. 68, p. 393. 1925.
- Buswell, A. M. (1): Importance of oxygen and stirring for activated sludge growth. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 835. 1923.
- (2): Aktivated sludge studies 1920—1922. Publ. of the state water survey. Urbana 1922. Bull. Nr. 18. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 19, S. 154. 1924.
- A. A. Brensky and S. L. Neave: Chemical and biological reactions in the Dorr-Peck tank. State water survey, Urbana, Illinois. Americ. journ. of public. health. April 1922. Sonderdruck
- und G. P. Edwards: Einige Tatsachen über Restaluminium in filtriertem Wasser. Chem. metallurg. engineering. Vol. 26, p. 826. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 18, S. 12. 1923.
- and H. L. Long: Microbiology and theory of activated sludge. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 119. 1923.
- Calvert, H. T.: The activated sludge process of sewage treatment. Munic. engineer. a. the sanit. record. Vol. 77, p. 203. 1926. Siehe auch: Municipal engineering and the sanitary record 1926 and the surveyor 1926. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 22, S. 181. 1926.
- Candy und Werner: Österr. Patent 18 442. Rückführen von Bakterien Schlamm auf biologische Körper. 9. September 1902.
- Capon, E. R.: New sewage purification works für Epsom. Surveyor. Vol. 68, p. 315 a. 347. 1925.
- Cautermann, E. et A. Hermekinne: Considérations sur l'épuration des eaux residuaires. Annales de l'assoc. des ingénieurs sortis des écoles spéciales de gand. Tome 15, H. 3. 1925.
- Cavel, Lucien (1): „Contribution à l'étude des boues activées.“ Beitrag zum Studium des biologischen Schlammverfahrens. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 179, p. 1095. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 1, S. 878. 1925.
- (2): Le traitement des eaux d'égout par les boues activées. Rev. d'hyg. Tome 47, p. 673. 1925.
- Christmann: Landwirtschaft und Abwasserwertung. Die Technik in der Landwirtschaft. 1924. S. 21.
- Coal tarydes and sewage purification. Experiments at bury. Surveyor. Vol. 63, p. 161. 1923.
- Coleman, Leslie C.: Untersuchungen über Nitrifikation. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 20, S. 401 u. 484. 1908.
- Coombs, J. N.: The mechanics of the activated sludge prozeess. Surveyor. Vol. 63, p. 253. 1923.
- Courmont, Paul et A. Roचाix: Recherches sur l'épuration bactérienne des eaux d'égouts par le procédé des boues activées. Rev. d'hyg. Tome 44, p. 907. 1922. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 18, S. 48. 1923.
- — und F. Laupin: Verschwinden der pathogenen Keime bei der Abwasserreinigung durch aktivierten Schlamm. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 173, p. 181. Ref. Wasser und Abw. Bd. 19, S. 86. 1924.
- Demoll, Reinhard (1): Teichdüngung. Handbuch der Binnenfischerei Mitteleuropas. Bd. 4. Stuttgart 1925.
- (2): Die Reinigung von Abwässern in Fischteichen. Handbuch der Binnenfischerei Mitteleuropas. Bd. 6, Lief. 2. Stuttgart 1926.
- Die Belüftung mit aktiviertem Schlamm. Veröff. d. Kommunalverwaltung d. Stadt Moskau. Moskau 1925. Ref. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 524. 1926.
- Diénert, F. (1): Sur le mécanisme de l'épuration des eaux d'égout par les boues activées. Ann. d'hyg. publ. industr. et soc. Tome 4, p. 732. 1926.

- Diéner, F. (2): Contribution à l'étude des boues activées. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 181, p. 159. 1925.
- (3): Der belebte Schlamm vom kolloidchemischen Standpunkte. Rev. gén. des colloïdes. Tome 3, p. 193. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1941. 1925.
- Duckworth, C. E.: Six months experimental work with activated sludge at Hertford. Surveyor. Vol. 64, p. 345. 1923.
- Dunbar: Leitfaden für die Abwasserreinigungsfrage. 2. Aufl. 1912.
- Durchlüftungsversuche in der Abwasserbehandlung in Decatur (Illinois). Engineer. news-record. 1926. p. 700. Ref. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 640. 1926.
- Eddy: Licht- und Schattenseiten der Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm. Deutsch mit Vorwort von Imhoff. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 45, S. 13. 1922.
- Ehrenberg, Paul: Die Bodenkolloide. Dresden und Leipzig 1918.
- Eichmüller, H.: Kremerkläranlage und die Abwasserfischeiche der Stadt Amberg. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 24, S. 95 u. 106. 1921.
- Eisenberg, Philipp: Über spezifische Adsorption von Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 81, S. 72. 1918.
- Ellis, D.: Schwefelbakterien als Anzeichen für verunreinigtes Wasser. Engineering vom 20. August 1926. p. 223 a. 231. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 22, S. 297. 1927.
- Elrod, Henry E.: New system of sewage treatment at Graham, Texas. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 620. 1923.
- Emmerich und Wolter: Die Entstehungsursachen der Gelsenkirchener Typhusepidemie von 1901. München: Lehmann 1906.
- Ficker, M.: Allgemeine Biologie der Mikroorganismen. In Handbuch der Hygiene von Rubner, v. Gruber und Ficker. Bd. 3, Abt. 1, S. 85. 1913.
- Filtros: The porous mineral medium, 1925. General Filtration Co. Inc. Rochester. Nr. 8.
- Fleck und Heilmann (1): Verwertung oder Beseitigung? Gesundheits-Ingenieur. Bd. 48, S. 311. 1925.
- — (2): Die Versuchsberechnung mit Abwässern in Dresden. Gesundheits-Ingenieur Bd. 48, S. 6. 1925.
- Flu, P. L.: Der Bakteriophage und die Selbstreinigung des Wassers. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 59, S. 317.
- Fowler, G. J.: The activated sludge progress in India and the east. First international sanitary engineering conference. Surveyor. Vol. 66, p. 29. 1924. Engineer. news-record. Vol. 93, p. 324. 1924. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 20, S. 107. 1925.
- Frank: Sewage disposal methods. Surveyor. 1925. p. 244.
- Fred, E. B. und A. Davenport: Der Einfluß von organischen N-Verbindungen auf nitratbildende Organismen. Soil science. Vol. 11, p. 889. 1921. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 1 u. 2, S. 779. 1923.
- Frei, Walther und Herm. Erismann: Beiträge zur Theorie der Bakterienfiltration. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 88, S. 306. 1922.
- Freundlich, Herbert: Capillarchemie. Leipzig 1909.
- Fugate, G. L.: Activated-sludge experiments on packing house wastes. Engineer. news-record. Vol. 94, p. 443. 1925.
- Fuller, George W.: The present status of sewage treatment in England. Engineer. news-record. Vol. 90. 1923.
- and I. R. Mc Clintock: Solving sewage problems. Mc Graw-Hill Book Company Inc., 370 seventh avenue, 1926.
- Garner, J. H.: Sewage purification processes: sewage works analysis and standard of purification. Surveyor. Vol. 62, p. 393. 1922.
- Gehring, A.: Beiträge zur Kenntnis der Physiologie und Verbreitung denitrifizierender Thiosulfatbakterien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 42, S. 402. 1914.
- Gemünd, Wilh.: Über die Selbstreinigung des Wassers durch Protozoen mit besonderer Berücksichtigung des biologischen Klärprozesses. Hygienische Rundschau. Bd. 36, S. 489 u. 521. 1916.
- General Filtration Co., Inc.: The activated sludge process of sewage treatment. Rochester, New York 1926.

- Gennerich, I.: Landwirtschaftliche Nutzung von Abwässern durch Beregnung. Mitt. d. Fischereivereine für die Provinzen Brandenburg usw. Bd. 17, S. 537. 1925.
- Gore, William and George G. Nasmith: Digestion of activated sludge. Results of Canadian experiments. Surveyor. Vol. 68, p. 3. 1925.
- Gorowitz-Massow: Reinigungsversuche an Abwässern durch aktivierten (belebten) Schlamm. Aus der Vierteljahrsschr. La technique sanitaire. Ref. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 50, S. 447. 1927.
- Graf, Franz: Die biologische Reinigung der Abwässer in Abwasserfischeichen. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 28, S. 158. 1926.
- Greer, Frank E.: Anaerobes in sewage. Dep. of hyg. and bacteriology, univ. of Chicago. Americ. journ. of public health. 1925. p. 860 a. 1926. p. 500 a. 577.
- Grunsky, C. E.: Four activated-sludge plants in California. Engineer. news-record. Vol. 92, p. 937. 1924.
- Hambleton, F. P.: Activated sludge treatment at macclesfield. Surveyor. Vol. 67, p. 521. 1925.
- Harries, F. H.: Methods of sewage purification acitvated sludge or bio-aeration process. Surveyor. 1925. p. 197.
- Hatton, T. Chakley: Milwaukee acitvated sludge plant tu use vacuum-filters. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 205. 1923.
- Haupt, H.: Die Gewinnung von streubarem Dünger aus aktiviertem Schlamm in Milwaukee. Zeitschr. f. angew. Chemie. Bd. 39, S. 1402. 1926.
- Hatfield, W. D.: Hydrogen ion concentration and soluble aluminiumsulfat in filter plant effluents. Journ. Americ. water works assoc. Vol. 11, p. 554. 1924.
- Heilmann (1): Die Tagung der Vereinigung der technischen Oberbeamten deutscher Städte. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 693. 1926.
- (2): Über die düngende Beregnung. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 115. 1926.
- Hilgers, W.: Fischeiche zur Reinigung städtischer Abwässer. Mitt. d. Fischereivereine für die Provinzen Brandenburg usw. Bd. 17, S. 104. 1925.
- Hofer, Bruno (1): Maßnahmen zur Reinhaltung der Gewässer in Bayern. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 32, S. 310. 1909.
- (2): Über die Vorgänge der Selbstreinigung im Wasser. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 52, S. 2266.
- Horowitz-Wlassowa, L.: Zur Frage der Abwässerreinigung mittels des aktivierten Schlammes. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 105, S. 98. 1925.
- Howard, N. J. (1): Toronto, recent progress in water purification. Surveyor. Vol. 67, p. 51. 1925.
- (2): Water treatment. Modern practice in the removae of taste and odour. Surveyor. Vol. 62, p. 275. 1922. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 18, S. 57. 1923.
- Huntemüller, Otto: Vernichtung der Bakterien im Wasser durch Protozoen. Arch. f. Hyg. Bd. 54, S. 89. 1905.
- Hurd, Ch. H. (1): Spiral circulation in the activated sludge process. First international sanitary engineering conference. Surveyor. Vol. 66, p. 29. 1924.
- (2): News methods of treating industrial wastes. Engineer. news-record. 25 June 1925.
- Jewell, Albert: Experience with activated sludge plant at eldorado. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 1085. 1923.
- Imhoff, Karl (1): Disposal of excess activated sludge by digestion. Engineer. news-record. Vol. 94, p. 936. 1925.
- (2): Stadtentwässerung und Abwasserreinigung. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 28, S. 155. 1925.
- (3): Fortschritte der Abwasserreinigung. 2. Aufl. Berlin 1926.
- (4): Die Zusammenhänge der Belebungsverfahren in der Abwasserreinigung. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 661. 1926.
- (5): Recent sewage treatment developpments in America. Engineer. news-record. Vol. 95, p. 180.
- und F. Fries: Die neue Schlammbelebungsanlage des Ruhrverbandes in Essen-Rellinghausen. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 29, S. 33. 1926.
- — und Sierp: Betriebsergebnisse der Schlammbelebungsanlage des Ruhrverbandes in Essen-Rellinghausen. Techn. Gemeindeblatt. Jg. 30, Nr. 5/6, Sonderdruck. 1927.

- Imhoff: Tanks and Sprinkling filters for Campaign and Urbana. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 152. 1923.
- Kadish, V. H.: Aktivierter Kloakenschlamm — seine Herstellung und sein Düngewert. Americ. fertilizer. Vol. 60, p. 78. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 21, S. 87. 1925.
- Kammann, O. (1): Entwicklung und Stand der Abwasserreinigung in England. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 28, S. 168. 1925.
- (2): Die Abwasserreinigungsanlagen der Birmingham „Tame and Rea“ Genossenschaft. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 29, S. 45. 1926.
- (3): Über Abwasserreinigung mit aktiviertem Schlamm. Techn. Gemeindeblatt. 1924.
- und Keim: Über die Abwasserreinigung in Gewässern, insbesondere im Versuchsteiche auf der Kläranlage in Bergedorf bei Hamburg. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 43, S. 229. 1920.
- Keefer and Regester: Biochemical oxygen demand of raw and treated sewage. Engineer. news-record. Vol. 97, p. 870. 1926. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 23, S. 46. 1927.
- Kedrowsky: Über die Bedingungen, unter welchen anaerobe Bakterien auch bei Gegenwart von Sauerstoff existieren können. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 20, S. 358. 1895.
- Kelly, E. J. (1): Riesige Schlammdurchlüftungsanlage in Chicago. Engineer. news-record. 1926. p. 394. Ref. Gesundheits-Ingenieur Bd. 49, S. 589. 1926.
- (2): Progress of the sewage disposal program at Chicago I. Engineer. news-record. Vol. 96, p. 363. 1926.
- (3): Progress of the sewage disposal program at Chicago II. Engineer. news-record. Vol. 96, p. 394. 1926.
- Kershaw, J. H.: Sewage treatment on the bioaeration system at Rotherham. Surveyor. Vol. 65, p. 59. 1924.
- Kessener, H.: Treatment of industrial washes. First international sanitary engineering conference. Surveyor. Vol. 66, p. 29. 1924. Engineer. news-record. Vol. 93, p. 324. 1924. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 20, S. 109. 1925.
- Kisker, H.: Die wichtigsten Systeme für künstliche Beregnung. Volkswohlfahrt. Bd. 6, S. 417. 1925.
- Kißkalt, Karl (1): Die Untersuchung der Wirksamkeit des Rieslers bei der Entrieselung. Gas- u. Wasserfach. Bd. 65, S. 37. 1922.
- (2): Untersuchungen über Trinkwasserfiltration. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 80, S. 57. 1915 und Bd. 83, S. 509. 1917.
- Kolkwitz, R. (1): Biologie des Trinkwassers, Abwassers und der Vorfluter. In Handbuch der Hygiene von Rubner, v. Gruber und Ficker. Bd. 2, Abt. 2, S. 334. 1911.
- Zur Biologie des aktivierten Schlammes. In Reichle C. und Weldert R., Der gegenwärtige Stand usw.
- Kostka, P.: Die Erfahrungen mit der Feldberegnung in Ostpreußen. Mitt. d. dtsh. Landwirtschafts-Ges. Bd. 20, S. 428. 1926.
- Krämer, H. J.: Grundlagen für die Beurteilung der Wirkungen ausgeflockten Eisenhydroxyds auf Flora und Fauna natürlich fließender Gewässer. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel. Bd. 47, S. 148. 1924.
- Krauß, Friedrich: Beregnungsanlagen. Gas- u. Wasserfach. 1925. S. 481, 495, 508.
- Kröhnke, O. und W. Biltz: Organische Kolloide aus städtischen Abwässern und deren Zustandsaffinität. Hygienische Rundschau. Bd. 14, S. 401. 1904.
- Kruse: Die Leipziger Abwasserfrage. Ein Gutachten, erstattet an den Rat der Stadt Leipzig.
- Kuhn, Philalethes: Über die neueren Verfahren der Abwasserbeseitigung. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 50, S. 209. 1927.
- Kurz: Abfallverwertung der Städte und Düngemittelbedarf der Volkswirtschaft. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 48, S. 61. 1925.
- Lamb, Percy: Drying of activated sludge at worcester. Surveyor. Vol. 64, p. 462. 1923.
- Lantzsch, Kurt (1): Der Boden der Wielenbacher Teiche. Kolloidgehalt, Bakterientätigkeit. Arch. f. Hydrobiol. Bd. 15, S. 406. 1924.
- (2): Bacillus amylobakter A. M. et Bred. und seine Beziehung zu den Kolloiden. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 54, S. 1. 1921.
- Liesegang, Raph. Ed.: Kolloidchemie. Wissenschaftliche Forschungsberichte. Bd. 6. Dresden u. Leipzig 1926.

- Lieske, Rudolf: Untersuchungen über die Physiologie denitrifizierender Schwefelbakterien. Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss., Mathem.-naturw. Kl. Bd. 3 B, 6. Abhandl. 1912.
- Lockett, W. T.: Activated sludge process: Aeration and circulation. Surveyor. Vol. 66, p. 525. 1924.
- Löhnis, F.: Vorlesungen über landwirtschaftliche Bakteriologie. Berlin 1913.
- Maaßen, Albert: Die Zersetzung der Nitrate und der Nitrite durch die Bakterien. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte. Bd. 18, S. 21. 1902.
- Mahr: Darstellung der Reinhaltung eines Flusses. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 29, S. 128, u. 144. 1926/27.
- Martin, Arthur John: The bio-aeration of sewage. Surveyor. Vol. 64, p. 287. 1923.
- May, P.: Die Kanalisation und Abwasserreinigung im Altertum, Mittelalter und Gegenwart auf der Geselei in Düsseldorf. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 49, S. 437. 1926.
- Meyerhof, Otto: Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. I. Die Atmung des Nitratbildners. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 164, S. 353. 1916. II. Beeinflussungen der Atmung des Nitratbildners durch chemische Substanzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 229. III. Die Atmung des Nitritbildners und ihre Beeinflussung durch chemische Substanzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 166, S. 240. 1916/17.
- Mieder, Fr.: Die Abwasserbehandlung der Stadt Leipzig. Techn. Gemeindeblatt. Bd. 28, S. 183. 1925.
- Migge, Leberecht und Max Schemmel: Verwertung oder Beseitigung? Kritische Bemerkung zu dem Hefte über „Abfallwirtschaft“, Nr. 26, 1924, des Gesundheits-Ingenieurs. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 48, S. 27. 1925.
- Ministry of health 5. annal report. Surveyor. Vol. 66, p. 177. 1924.
- Mohlmann, T. W.: The filtration of activated sludge. Industr. a. engineer. chem. Vol. 16, p. 225. 1924.
- Moor, W. C. and W. P. Wayne: The treatment of packing house sewage Fort Worth, Texas. Industr. a. engineer. chem. Vol. 18, p. 239. 1926.
- Müller, P. Th.: Über die Rolle der Protozoen bei der Selbstreinigung stehenden Wassers. Arch. f. Hyg. Bd. 75, S. 321. 1912.
- Nakashima: Beitrag zum Vorkommen und Verhalten des bakteriophagen Lysins in Abwässern. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 94, S. 303. 1925.
- Neresheimer, E.: Selbstreinigung der Gewässer. Naturwissenschaften. Bd. 2, S. 729. 1914.
- Neu, Edmund: Die quantitative Bestimmung der Kolloide in Abwässern mit Hilfe der Ultrafiltration, durchgeführt am Münchener Abwasser. Diss. Techn. Hochschule München 1923.
- Nerretter: Die Verwertung von Faulschlammgasen für die Gasversorgung von Städten. Gas- und Wasserfach. 1926. S. 185.
- Niklewski, Bronislaw: Über die Wasserstoffoxydation durch Mikroorganismen. Jahrb. f. wiss. Botanik. Bd. 48, S. 113. 1910.
- Noerr, O. J.: Aktivierter Schlamm, eine neue Quelle organischen Stickstoffs. Americ. fertilizer. Vol. 62, p. 24. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1084. 1925.
- Oehler, Rudolf: Weitere Mitteilungen über gereinigte Amöben- und Ciliatenzucht. Arch. f. Protistenkunde. Bd. 49, S. 112. 1924.
- Operation and dewatering at largest acirvates sludge plants at hauston, Texas. Engineer. news-record. Vol. 89, p. 132. 1922.
- Pearse, Langdon: Sewage-treatment progress in Chicago sanitary district. Engineer. news-record. Vol. 89, p. 1006. 1922.
- — and Samuel H. Greely: Utilization of sewage sludge, report to two societies. Engineer. news-record. Vol. 95, p. 836. 1925.
- — Earle B. Phelps, T. Chalkley Hatton, C. M. Hurd and William L. Stevenson: Sewage sludge. Americ. journ. of public health. Vol. 16, p. 39. 1926.
- Peck, C. Lee: Economics of the activated sludge process. Engineer. news-record. Vol. 90, p. 522. 1923.
- Pfund, Richard: Studien über Ausflockungen in Abwässern mit vorwiegend gelösten organischen Substanzen. Diss. München, Techn. Hochschule 1925.
- Povarnine, J. G.: Recherches techniques sur l'épuration par les boues activees à la

- station d'essais de la ville de Moskau. Moskau 1924. Ref. Gesundheits-Ingenieur. Bd. 47, S. 591. 1924.
- Proskauer und Elsner: Über die hygienische Untersuchung des Kohlenbreiverfahrens in der Klärstation Potsdam. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 16. Suppl.
- Public works, roads and transport congress. Specialreports. Surveyor. Vol. 68, p. 473. 1925. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 12, S. 346. 1926.
- Rahn, Otto (1): Die Bakterientätigkeit im Boden als Funktion von Korngröße und Wassergehalt. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 85, S. 429. 1912.
- (2): Der Einfluß von Quarzsand auf Bakterienkulturen. Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 32, S. 201. 1912.
- Reddie, I. A.: Activated sludge experiments at Bradford. Surveyor. Vol. 68, p. 451. 1925.
- Reichle, C. und R. Weldert: Der gegenwärtige Stand des neuen biologischen Abwasserreinigungsverfahrens mit belebtem Schlamm. Kleine Mitt. f. d. Mitglieder des Vereins für Wasserversorgung und Abwässerbeseitigung E. V. Berlin-Dahlem 1926.
- Remy, Th. und G. Rösing: Über die biologische Reizwirkung natürlicher Humusstoffe. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 30, S. 349. 1911.
- Rideal, E.: Physio-chemical factors in sewage purification. Surveyor. Vol. 65, p. 587. 1924.
- Riefstahl, L.: Elektrisch betriebene Feldberegnungsanlage. A.E.G.-Mitteilungen. 1924. S. 323. Mitt. d. Ver. d. Elektrizitätswerke. 1925. Nr. 377, S. 34.
- Ruhland, W.: Beiträge zur Physiologie der Knallgasbakterien. Jahrb. f. wiss. Botanik. 1924. S. 321.
- Russel, E. J. and H. B. Hutchinson: The effect of partial sterilisation of soil on the production of plant food. Journ. of agricult. science. Vol. 3, p. 111. 1909.
- Sack, J. (1): Eine nitritbildende Bakterie. I. Mitt. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 64, S. 32. 1925.
- (2): Nitratbildende Bakterien. II. Mitt. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. Bd. 64, S. 37. 1925.
- Schillinger, A.: Klär- und Reinigungsanlagen der Münchener Abwässer im Zusammenhang mit dem Ausbau des Wasserkraftunternehmens der „Mittlere Isar-Aktien-Gesellschaft“. Zeitschr. f. angew. Chemie. Bd. 39, S. 1286. 1926.
- Schlick, Wilh.: Die festsitzenden Organismen als Mittel zur Kennzeichnung der Vorgänge in einer Kläranlage. Internat. Rev. d. ges. Hydrobiologie u. Hydrogr. Bd. 13, S. 215 und Bd. 14, S. 55. 1925.
- Schulze-Forster: Die Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm. Volkswohlfahrt. Bd. 7, S. 574. 1926.
- Scouller: Experiments on the purification of chemical trade effluents and sewage containing chemical trade effluents with activated sludge. Surveyor. 17. Dezember 1926. p. 535. Ref. Wasser u. Abw. Bd. 23, S. 107. 1927.
- Selters, H. und E. W. Hilgers: Abwasserreinigung durch Fischteiche mit besonderer Berücksichtigung der Zellstoffabrikabläugen. Arch. f. Hyg. Bd. 94, S. 264. 1924.
- Seiser, Adolf: Untersuchungen über das Wesen des Belebtschlammverfahrens. Gesundheits-Ingenieur 1928.
- und Ludw. Walz: Der Stickstoffumsatz bei der Denitrifikation. Arch. f. Hyg. Bd. 95, S. 189. 1925.
- Sestini: Bildung von salpetriger Säure und Nitrifikation als chemischer Prozeß im Kulturboden. Landwirtschaftl. Versuchs-Stationen. Bd. 60, S. 103.
- Shenton, H. C. H.: The activated sludge process. A review of recent work. Surveyor. 1923. p. 395.
- Sierp, F. (1): Die Beseitigung des überschüssigen belebten Schlammes bei der Abwasserreinigung. Verlag Wasser. Berlin-Dahlem 1925.
- (2): Über Vorgänge im Schlammfaulraum. Techn. Gemeindeblatt. 1927. S. 267, 282, 296 u. 305.
- (3): Die Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm auf der Kläranlage Essen-Rellinghausen. Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 39, S. 1521. 1926.
- (4): Eine Laboratoriumsversuchsanlage für belebten Schlamm. Gesundheits-Ingenieur. 1923. Sonderdruck.
- (5): Die Abwasserbeseitigung im rheinisch-westphälischen Industriegebiet. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel. Bd. 50, S. 53. 1925.

- Sierp F. (6): Einfluß der Temperatur auf die Zersetzungsvorgänge in den Schlammfäulräumen. *Techn. Gemeindeblatt*. Bd. 27, S. 229. 1924.
- Smit, Jan.: De helendagsche stand van het vraagsstuk der zuivering van huishondelijk en industrieel advalwater. Rotterdam: Verlag Nijgh u van Ditmar 1925.
- Söhngen, N. L.: Einfluß von Kolloiden auf mikrobiologische Prozesse. *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II*. Bd. 38, S. 621. 1913.
- Spät, Wilh.: Über die Zersetzungsfähigkeit der Bakterien im Wasser. *Arch. f. Hyg.* Bd. 74, S. 237. 1911.
- Spiegel: Über die Vernichtung von Bakterien im Wasser durch Protozoen und über die Fähigkeit der Bodonazoen, Bakterienfilter zu durchdringen. *Arch. f. Hyg.* Bd. 80, S. 283. 1913.
- Spittgerber: Wasserversorgung, Kesselwasseraufbereitung und Abwasserbeseitigung. *Kieler Hauptvers. d. Ver. d. Chem. Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 49, S. 725. 1926.
- Sterman, L. K.: Revamped sewage disposal plant at Chicago heights.
- Stoof, H.: Die Rolle des Luftsauerstoffes bei der Abwasserreinigung. *Naturwissenschaften*. Bd. 11, S. 389. 1923.
- Straßburger, G.: Leuchtgas aus dem Klärschlamm von Abwasseranlagen. *Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 47, S. 453. 1924.
- Strell, M.: Die Feldberechnung mit städtischen Abwässern unter besonderer Berücksichtigung der Phönix-Regen-Rieselanlage. *Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 44, S. 258. 1921.
- Theriault, Emery J. (1): The rate of deoxygenation of polluted waters. *Public health reports*. Vol. 41, p. 207. 1926.
- (2): The Tri-Cities activated-sludge plant at Alhambra, California. *Engineer. news-record*. Vol. 95, p. 714. 1925.
- Towler, G. J. und Y. N. Kotwal: Chemische Faktoren der Denitrifizierung. *Journ. Indian inst. science*. Vol. 7, p. 29. 1924. *Ref. Zeitschr. f. Pflanzenernähr. u. Düng.* Teil A. Bd. 5, S. 114. 1925.
- Turner, V.: Rotherham sewage disposal works (Bio-Aeration system). *Surveyor*. Vol. 65, p. 357. 1924.
- Uhlenhut, P. und E. Remy: Beitrag zur Prüfung und Kontrolle biologischer Kläranlagen. *Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 48, S. 309. 1925.
- Utilisation of sewage sludge. American investigation of value of fertilizer: methods of dewatering. *Surveyor*. Vol. 69, p. 61. 1926.
- Veatsch, F. M.: Activated-sludge plant for three small California cities. *Engineer. news-record*. Vol. 97, p. 10. 1926.
- Vogel, J. H.: Gutachten über eine Versuchskläranlage usw. *Das Wasser*. 1903. H. 17.
- Vorgänge bei der Abwasserreinigung mittels Schlammdurchlüftung Vortrag von H. T. Calvert vom englischen Gesundheitsministerium. *The Engineer*. 1926. *Ref. Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 49, S. 496. 1926.
- Walther, Curt: Sind für die Feldberechnung feste oder fliegende Feldleitungen vorteilhafter? *Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 48, S. 323. 1925.
- Warburg, Otto: Physikalische Chemie der Zellatmung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 119, S. 134. 1921.
- Watson, John D.: Utilising gas from sewage sludge as motive power. *Engineer. news-record*. Vol. 87, p. 1062. 1922.
- Weldert, R.: Das Schlammbelebungsverfahren. *Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 49, S. 785. 1926.
- Weyls: *Handbuch der Hygiene*. 2. Aufl. Bd. 2. Leipzig 1919. Städtereinigung.
- Whitehead, H. C.: Teilreinigung von Abwasser durch belebten Schlamm. *The Engineer* vom 20. November 1925. *Ref. Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 49, S. 323. 1926.
- Partial purification of sewage by activated sludge. *Surveyor*. Vol. 68, p. 449. 1925.
- Wolman, A. (1): Die Rolle des Eisens in belebtem Schlamm. *Engineer. news-record*. 1927. p. 202. *Ref. Gesundheits-Ingenieur*. Bd. 50, S. 494. 1927.
- (2): Hygienic aspects of the use of sewage sludge for fertiliser. *Bull. of the Maryland state department of health*. Vol. 1. 1925 and *Engineer. news-record*. Vol. 92. 1926. *Ref. Wasser u. Abw.* Bd. 22, S. 81. 1926.
- und F. Haman: Aluminiumverbindungen, die nach der Filtration im Wasser vorhanden sind. *Chem. metallurg. engineering*. Vol. 24, p. 728. 1921. *Ref. Wasser u. Abw.* Bd. 18, S. 13. 1923.



# VIII. Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels.

Von

**Ernst Simonson-Frankfurt a. M.**

Mit 32 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
A. Historischer Überblick . . . . .	387
B. Methodik . . . . .	397
I. Spezielle Methoden . . . . .	397
1. Bestimmung des Gesamtstoffwechsels aus der Nahrung . . . . .	398
2. Direkte Calorimetrie . . . . .	398
3. Indirekte Calorimetrie . . . . .	399
Respirationskammern 400. — Geschlossene Respirationskammern 400. — Apparat nach Regnault-Reiset 401. — Offene Respirations- kammern 402. — System Pettenkofer-Rubner-Tigerstedt 402. — System nach Jaquet (Grafe, Krogh) 402. — Apparate mit Mund- atmung 403. — Geschlossene Systeme (Benedict) 403. — Modifikationen (Benedict, Krogh, Knipping) 404. — Offene Systeme 407. — Apparat nach Zuntz-Geppert 407. — System nach Douglas-Haldane 409. — System nach Simonson 409. — Akzessorische Bestandteile von Respirationsapparaten 411.	
II. Allgemeine Versuchsmethodik . . . . .	412
1. Zur Berechnung von Respirationsversuchen . . . . .	412
2. Allgemeine Versuchsanordnung . . . . .	414
C. Physiologie des Umsatzes bei Körperruhe . . . . .	415
I. Allgemeines . . . . .	415
1. Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe an Umsatz . . . . .	415
2. Umwandlung chemischer Energie . . . . .	416
3. Energieabgabe . . . . .	417
4. Anteil der einzelnen Organe am Ruheumsatz . . . . .	418
II. Regulation des Grundumsatzes . . . . .	419
1. Tiergröße und Oxydationsintensität des überlebenden Gewebes . . . . .	420
2. Regulation durch Angebot von Nährmaterial und von Sauerstoff . . . . .	422
3. Oberflächengesetz. Energetische Flächenregel . . . . .	425
4. Hormonale Regulation des Umsatzes . . . . .	432
Schilddrüse 433. — Keimdrüsen 434. — Hypophyse 434. — Neben- niere, Adrenalin 435. — Insulin 436. — Milz 439.	
5. Nervöse Regulation des Umsatzes . . . . .	439
6. Eigenregulation der Zelle . . . . .	441
Regulation durch Veränderung der cH 441. — Osmotischer Druck und Ionenwirkung 442. — Milchsäurespiegel 443.	

	Seite
III. Abhängigkeit des Umsatzes von endogenen Faktoren . . . . .	444
1. Alter . . . . .	445
2. Geschlecht . . . . .	446
3. Körperlänge und Gewicht . . . . .	446
IV. Abhängigkeit des Umsatzes von exogenen Faktoren . . . . .	447
1. Einfluß der aktuellen Umgebungstemperatur . . . . .	447
2. Einfluß der Jahreszeiten . . . . .	450
3. Einfluß der geographischen Breite . . . . .	452
4. Einfluß anderer klimatischer Faktoren . . . . .	452
Hochgebirge 452. — Bestrahlung 454. — Seeklima 454.	
V. Konstanz des Grundumsatzes . . . . .	455
1. Konstanz des Grundumsatzes innerhalb eines Tages . . . . .	455
2. Konstanz des Grundumsatzes in längeren Zeiträumen . . . . .	456
3. Standardwerte für die Bestimmung des Grundumsatzes . . . . .	458
D. Der Gesamtstoffwechsel bei Speicherung chemischer potentieller Energie . . . . .	460
I. Stoffwechsel beim Wachstum . . . . .	463
II. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung (sp.d.W.) . . . . .	466
1. Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung . . . . .	466
2. Größe und Verlauf der spezifisch-dynamischen Wirkung . . . . .	467
3. Einfluß von Über- und Unterernährung auf die spezifisch-dynamische Wirkung . . . . .	469
4. Die spezifisch-dynamische Wirkung bei Umsatzsteigerungen anderer Ätiologie . . . . .	471
5. Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung vom Inkret- und Nervensystem . . . . .	472
6. Theoretische Deutung der spezifisch-dynamischen Wirkung . . . . .	474
Verdauungsarbeit 474. — Energieverlust durch chemische Pro- zesse 475. — Reizwirkung 475.	
E. Der Umsatz bei körperlicher Arbeit . . . . .	477
I. Vorgänge bei der Arbeit am isolierten Muskel . . . . .	477
II. Übertragung der Vorgänge bei der Arbeit des isolierten Muskels auf den Arbeitsvorgang am ganzen Organismus . . . . .	480
III. Erholung nach beendeter Arbeit . . . . .	485
1. Die ersten Stadien der Erholung . . . . .	486
2. Die späteren Stadien der Erholung . . . . .	486
3. Methoden zur Bestimmung des Erholungsvermögens . . . . .	488
4. Erholungspausen . . . . .	490
5. Einfluß exogener und endogener Faktoren auf die Erholungsgeschwindig- keit . . . . .	491
Sauerstoffangebot in der Außenluft 491. — Sauerstoffaufnahme durch den Muskel 492. — Kreislauf 493. — Ventilation 494. — Oxy- dationsvermögen der Zelle 494. — Einfluß verschiedener Substanzen auf das Erholungsvermögen 495. — Milchsäure 495. — cH, CO <sub>2</sub> -Span- nung 495. — Andere Ionen 495. — Hormone 496. — Temperatur 497.	
IV. Erholung während körperlicher Arbeit . . . . .	497
1. Einfluß der Bewegung . . . . .	498
2. Steady state . . . . .	500
V. Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit. Ermüdung . . . . .	503
VI. Veränderungen des R. Q. während und nach der Arbeit . . . . .	506
Art der bei der Arbeit verbrannten Nahrungstoffe . . . . .	508
VII. Energieumsatz und Ventilation . . . . .	514
1. Calorischer Ventilationsquotient bei Ruhe . . . . .	515
2. Calorischer Ventilationsquotient bei Arbeit . . . . .	516
3. Arbeitsgröße und Ventilation . . . . .	519
4. Übung und Arbeitsventilation . . . . .	521

	Seite
VIII. Der Wirkungsgrad körperlicher Arbeit . . . . .	523
1. Die Johanssonsche Regel . . . . .	525
2. Einfluß der Geschwindigkeit auf den Wirkungsgrad . . . . .	530
3. Teilwirkungsgrade . . . . .	532
4. Abhängigkeit des Wirkungsgrades von äußeren und inneren Faktoren . . . . .	535
IX. Energieverbrauch bei einzelnen Berufen . . . . .	537
Energieverbrauch bei geistiger Arbeit . . . . .	538
X. Statische Arbeit. Tonus . . . . .	539
XI. Physiologie der Übung . . . . .	543
1. Übung des zentralen Nervensystems . . . . .	543
2. Verbesserung des Erholungsvermögens . . . . .	545
3. Verbesserung der Ausnutzung des mit der Ventilation herangeführten Sauerstoffs . . . . .	546
4. Verbesserung des Kohlensäureausscheidungsvermögens . . . . .	546
5. Erhöhung der Alkalireserve . . . . .	548
6. Andere Vorgänge bei der Übung . . . . .	548
F. Pharmakologie des Energieumsatzes . . . . .	549
Literatur . . . . .	554

## A. Historischer Überblick.

Von allen Forschern, deren Namen die Entwicklung der Physiologie des Gesamtstoffwechsels kennzeichnet, kommt das größte Verdienst zweifellos Lavoisier zu, obwohl für Lavoisier die biologischen Arbeiten nur ein kleineres Teilgebiet seines Schaffens darstellten. Als Grundlage seiner Versuche kann wohl die Analyse der atmosphärischen Luft durch Scheele und Priestley (1772) angesehen werden. Lavoisier, der die Mehrzahl seiner Versuche mit Séguin und Laplace ausführte, erkannte als erster, daß der mit der Atmung aus der Luft zugeführte Sauerstoff dazu dient, eine aus der Nahrung entstehende, mit dem Blute den Lungen zugeführte wasserstoff- und kohlenstoffreiche Flüssigkeit zu Kohlensäure und Wasser zu verbrennen. Als Verbrennungsort sah er freilich die Lunge an, eine Vorstellung, die aufgegeben werden mußte, als Magnus 1838 der Nachweis glückte, daß der Sauerstoff mit dem Blute aus den Lungen fort- und die Kohlensäure mit dem Blute den Lungen zugeführt wurde. Lavoisier erkannte die Ähnlichkeit oder Identität der im Organismus sich abspielenden Oxydationsprozesse mit einer brennenden Lampe: den brennbaren Stoff liefert die eigene Substanz der Tiere; wenn der tierische Organismus diese Verluste nicht durch Nahrung wieder ersetzt, so muß er sich selbst aufzehren und zugrunde gehen, ähnlich wie eine Lampe erlischt, wenn das Öl zu Ende ist. Mit der Erkenntnis, daß eine Verbrennung der Ursprung der tierischen Wärme ist, tat Lavoisier, um ein Wort Voits zu gebrauchen, „den größten jemals gemachten Schritt zur Einsicht in die Bedeutung der Zersetzungen im Körper und begründete das Verständnis von den Oxydationsprozessen und dem Verbrauch im tierischen Organismus“.

Lavoisier begnügte sich aber mit dieser grundlegenden Erkenntnis nicht, sondern suchte noch den Einfluß verschiedener Faktoren auf den Umfang der Verbrennungsprozesse zu verfolgen: er untersuchte den Einfluß von Nahrungsaufnahme, körperlicher Arbeit und Kälte auf die Größe des Sauerstoffverbrauchs und gelangte zu Resultaten, die, obwohl zahlenmäßig nicht

umfangreich, in ihren wesentlichen Punkten durch neuere Untersuchungen nur bestätigt werden konnten. Als das Erstaunlichste, in methodischer Beziehung, muß wohl bezeichnet werden, daß Lavoisier auf das Bestimmteste die Beteiligung des atmosphärischen Stickstoffs an den im Körper stattfindenden Umsetzungen leugnete und die Unabhängigkeit der Oxydationsgröße vom Sauerstoffangebot erkannte, Fragestellungen, die später noch oft Gegenstand umfangreicher Untersuchungen, besonders von Pflüger, Regnault und Reiset waren und die erst durch letzte Versuche von Benedict, Hill, Long und Lupton, von Krogh und von Oppenheimer zugunsten der Anschauung von Lavoisier entschieden wurden. Es erscheint nicht verwunderlich, daß Lavoisiers Erkenntnisse für seine Zeit derartig neu und revolutionär waren, daß noch mehrere Jahrzehnte später sogar ein Johannes Müller gegen die Auffassungen von Lavoisier polemisierte. Daß die Stoffwechselforschung mehrere Jahrzehnte hindurch nicht wesentlich über Lavoisier hinaus kam, ist sicher zum großen Teil auf seinen tragischen Tod (L. starb als Opfer der Guillotine) zurückzuführen, der ihn verhinderte, seine grundlegenden Befunde weiter auszugestalten.

Es war erst J. von Liebig, der mit genialem Scharfblick die Bedeutung Lavoisiers erkannte. Lavoisier hatte angenommen, daß die Verbrennungsprozesse in der Lunge stattfinden, Liebig kam zu dem Schlusse, daß aus den verschiedenen komplizierten Substanzen, aus denen die Organe bestehen, die einfacheren durch Zersetzungsprozesse erst allmählich hervorgehen; er versuchte demgemäß, auf Grund chemischer Untersuchungen die Umsetzungen bis zu den Excretionsstoffen zu verfolgen. Hierdurch gab er der physiologischen Forschung eine neue Richtung: es sollten aus der Qualität und Quantität der Excretionsstoffe Rückschlüsse auf die im Körper umgesetzten Stoffe gezogen und die Gesetzmäßigkeiten dieser Vorgänge und ihre Abhängigkeiten von inneren und äußeren Faktoren untersucht werden. Ermöglicht wurde die neue Forschungsrichtung durch den Ausbau der chemischen Analyse, die in ihren Grundzügen ebenfalls auf Lavoisier zurückgeht und deren Ausbau das Hauptwerk Liebig's darstellt. Bei der entscheidenden Rolle, die Liebig dem Eiweiß zuschrieb, ist es erklärlich, daß besonders der N-Umsatz Gegenstand der späteren Untersucher wurde.

Den Ausbau dieses Arbeitsgebiets verdanken wir vor allem, nach sehr sorgfältigen Versuchen von Bidder und Schmidt, Voit und seinen Mitarbeitern. Bischoff und Voit verglichen die Einfuhr von N im Fleisch mit der N-Ausscheidung in Harn und Kot und fanden, in Bestätigung der damals noch umstrittenen Versuche von Bidder und Schmidt, daß bis auf einen Fehler von maximal 1% der zugeführte N vollständig im Harn und Kot wiedergefunden wurde. Sie verfütterten z. B. an einen Hund in 58 Tagen 29 000 g Fleisch mit 986 g N und fanden im Harn 943,7 g, im Kot 39,1 g, also zusammen 982,8 g N; die Differenz der Einnahme und Ausscheidung von N entsprach in diesem Versuch also nur 0,3%. Dieser Zustand wurde als „Stickstoffgleichgewicht“ bezeichnet, seine Erforschung bildete eine der wichtigsten Grundlagen der Stoffwechsellhre. Einen grundlegenden Fortschritt bedeutete es weiter, daß Voit, gemeinsam mit Pettenkofer und Bischoff, feststellen konnte, daß die Ausscheidung von Phosphorsäure und Schwefel im Harn und Kot der Ausscheidung des Stickstoffs vollkommen konform lief, Stickstoff-, Phosphorsäure-

und Schwefelgehalt des verzehrten Fleisches konnten in gleichem Verhältnis wie beim zugeführten Fleisch im Harn und Kot wiedergefunden werden; beim Ansatz stickstoffhaltiger Substanz fehlte im Harn und Kot die entsprechende Menge Phosphorsäure und Schwefel, und bei Verlust einer N-haltigen Körpersubstanz wurde soviel Phosphorsäure und Schwefel abgegeben, wie es dem Anteil dieser Substanzen am Fleisch entsprach. Es konnte aus diesen Versuchen der Schluß gezogen werden, daß bei Zersetzung von Eiweiß sämtlicher N im Harn und Kot erscheint; man war damit in der Lage, N- und damit Eiweißbilanzen aufzustellen und aus dem Vergleich von aufgenommenem und abgegebenem N Schlüsse auf Eiweißansatz und -verlust zu ziehen. In ähnlicher Weise gelangte Voit zur Aufstellung von C-Bilanzen, indem er die Einnahme von C mit der Nahrung der Ausgabe in Harn, Kot und als CO<sub>2</sub> der Ausatemluft gegenüberstellte. Aus der gleichzeitig bestimmten N-Bilanz konnte der Anteil der C-Abgabe berechnet werden, der auf zersetztes Eiweiß zu beziehen war, der Rest mußte als Zersetzungsprodukt einer N-freien Substanz, also Fett oder Kohlenhydrat, angesehen werden. Eine getrennte Messung des Anteils dieser beiden Substanzen am Stoffwechsel war damals schlecht möglich; Voit konnte aber mit Pettenkofer nachweisen, daß im Hunger außer Eiweiß fast ausschließlich Fett verbraucht wird und bezog C-Verlust und -Ansatz hauptsächlich auf Fettschwund oder Fettsatz. Da es sich bei Voit um langdauernde Versuche handelte, so ist dieser Schluß im großen und ganzen auch richtig, denn die Speicherung C-haltiger Substanz in Form von Kohlenhydraten müßte bei angestellten Mastversuchen zu Kohlenhydratmengen im Körper führen, die zu keiner Zeit im Körper enthalten sein können (z. B. in einem der Versuche von Voit bei einem Hunde in 38 Tagen zum Ansatz von 1940 g Glykogen). Voit war also mit der Aufstellung von C- und N-Bilanzen imstande, sich ein recht weitgehendes Bild von intermediären Stoffwechselvorgängen zu machen; er konnte Bildung und Verlust von Eiweiß oder Fett berechnen, er konnte sogar Umwandlung von Eiweiß in Fett nachweisen, wenn bei ausschließlicher Aufnahme von Eiweiß aller N, aber nicht aller C in den Ausscheidungen enthalten war. Voit untersuchte ferner die Größe des Eiweißumsatzes bei verschiedenen Bedingungen: den Einfluß der Tiergröße, den Einfluß des Hungerns, vor allem die Einsparung des Eiweißanteils durch Fett oder Kohlenhydrate. So fand Voit — nur das Wesentlichste seiner Resultate sei hier angeführt —, daß die

Tabelle 1.

Fleischaufnahme	Zersetzung	Änderung am Körper
0 g	223 g	— 223 g
0 g	190 g	— 190 g
300 g	379 g	— 79 g
600 g	665 g	— 65 g
900 g	941 g	— 41 g
1200 g	1180 g	+ 20 g
1500 g	1446 g	+ 54 g

Fleischzersetzung zum großen Teil von der Menge des zugeführten Fleisches abhängt (s. Tabelle 1), daß aber bei dieser Gesetzmäßigkeit auch der Ernährungszustand des Körpers von Bedeutung ist, und zwar vor allem die Menge des vorher

verfütterten Eiweißes. So ist bei Verfütterung einer bestimmten Fleischmenge der Fleischumsatz größer bei vorheriger eiweißreicher Ernährung als bei eiweißarmer. Dies beruht darauf, daß der Körper imstande ist, sich mit verschiedenen Mengen von zugeführtem N in Stickstoffgleichgewicht zu setzen. Als Beispiel diene Tabelle 2.

Tabelle 2.

Tag	Versuch 1: Fleischumsatz bei 1500 g Fleisch, vorher 500 g Fleisch	Versuch 2: Fleischumsatz bei 1000 g Fleisch, vorher 1500 g Fleisch
1.	1222 g	1153 g
2.	1310 g	1086 g
3.	1390 g	1088 g
4.	1410 g	1080 g
5.	1450 g	1027 g
6.	1450 g	—
7.	1500 g	—

Die Fragestellung nach dem N-Minimum und der damit zusammenhängenden nach dem Eiweißminimum, d. h. der geringsten zugeführten Eiweißmenge, bei der ein N-Gleichgewicht noch möglich ist, ergab sich zwangsläufig aus den Versuchsreihen Voits. Voit stellte fest, daß stets mehr N zugeführt werden mußte, als die minimale N-Ausscheidung betrug, um N-Gleichgewicht zu erreichen; er konnte bei seinem 20 kg schweren Hunde N-Gleichgewicht bei Zufuhr von 5,11—5,88 g N erreichen, jedoch gelang es späteren Untersuchern (Landergren, Folin, Thomas, Mendel, Rubner u. v. a.) N-Gleichgewicht noch bei N-Zufuhren zu erhalten, die geringer waren als der beim Hunger stattfindende N-Umsatz (nach Rubner schwanken die Werte des N-Minimums von 0,04—0,05 g N pro Kilogramm und Tag). Die praktische Bedeutung der Voitschen Versuche lag vor allem darin, daß die Ernährungsphysiologie auf eine exakte Basis gestellt werden konnte und Berechnungen von Kostmassen möglich waren. Voit stellte als durchschnittliches Kostmaß bei mittelschwerer Arbeit auf: für Eiweiß 118 g, für Fett 56 g, für Kohlenhydrat 500 g. Das Kostmaß für Eiweiß erfuhr durch spätere Untersucher (Rubner, Tigerstedt, Atwater und Benedict) eine Korrektur auf 60—70 g, gemäß der Feststellung, daß bei niedrigerer Eiweißzufuhr als bei Voit N-Gleichgewicht möglich war, jedoch haben die Erfahrungen des Krieges 1914—18 Voit recht gegeben.

Gemeinsam mit Pettenkofer wies Voit ferner nach, daß weder im Hunger noch bei N-Gleichgewicht bei mittlerer Kost Muskelarbeit die N-Abgabe wesentlich steigerte und weiterhin, daß die Steigerung des Verbrauchs bei der Arbeit auf Mehrzersetzung nicht N-haltiger Substanz beruhe. Diese Versuche, die später noch oft von anderer Seite wiederholt wurden, bedeuteten den Bruch mit der von Liebig und Pflüger vertretenen Ansicht, daß die Muskelarbeit durch Zersetzung von Eiweiß bestritten würde und waren grundlegend für die Erforschung der Stoffumsetzungen bei Muskelarbeit.

Wir finden bei Voit lediglich eine stoffliche, keine energetische Betrachtung der Vorgänge; den Nachweis geführt zu haben, daß das Gesetz von der Er-

haltung der Energie auch für die belebte Materie gilt, ist das Verdienst Rubners. Ähnliche Gedankengänge waren freilich schon mehrmals vor ihm ausgesprochen worden (schon Lavoisier nahm an, daß die im Körper verbrennenden Stoffe die gleiche Wärme entwickelten wie bei Verbrennung außerhalb des Körpers); Rubner war es jedoch, welcher infolge seiner exakten und systematischen Untersuchungsreihen als erster zu einwandfreien Ergebnissen kam, so daß seine Resultate nicht als Vermutung, sondern als Beweis gelten konnten.

Der Nachweis, daß das Gesetz von der Erhaltung der Energie auch für die belebte Materie gelte, konnte dann als gesichert angesehen werden, wenn gezeigt wurde, daß sich die Nährstoffe gegenseitig im Verhältnis ihrer Verbrennungswärme vertreten und daß ein Körper im vollständigen stofflichen Gleichgewicht sich auch im energetischen Gleichgewicht befindet; die Verbrennungswärme der Nahrung mußte also gleich sein der Verbrennungswärme des Harns und Kotes + der vom Körper direkt abgegebenen Wärme + der Verdampfungswärme des abgegebenen Wasserdampfes. Um die Frage zu entscheiden, war es zuerst nötig, für die einzelnen Nahrungsgrundstoffe die Verbrennungswärmen zu bestimmen. Da der Weg der Verbrennungen, bei Annahme gleicher Endprodukte, bezüglich der Menge der als Wärme freigesetzten chemischen Energie gleichgültig ist, so mußten die Werte, die man bei der Verbrennung in calorimetrischen Bomben erhielt, den im Organismus bei der Verbrennung entstehenden Wärmemengen äquivalent sein.

Etwa gleichzeitig mit Rubner untersuchten auch Stohmann und Langbein die Verbrennungswärmen, Nachprüfungen und Ergänzungen unternahm Berthelot und Emery und Benedict.

Als Standardmittelzahl für Fette bei gemischter Kost nahm Rubner (2) auf Grund der Stohmannschen Analysen einen Wert von 9,312 Calorien pro Gramm an (nach Tigerstedt wäre auf Grund neuerer Analysen hierfür der Wert von 9,417 Calorien einzusetzen).

Die Verbrennungswärmen der einzelnen Kohlenhydrate unterscheiden sich mehr voneinander als die der einzelnen Fette; unter der Annahme, daß von den Kohlenhydraten die Stärke den wichtigsten Anteil für die Ernährung darstellt, nahm Rubner als Standardzahl für den Verbrennungswert der Kohlenhydrate den der Stärke mit 4,116 (nach neueren Bestimmungen 4,2) Calorien an.

Die Anwendung der in calorimetrischen Versuchen gefundenen Verbrennungswärmen für Fett und Kohlenhydrate konnte auf den Organismus deshalb ohne weiteres geschehen, weil im Organismus wie in der calorimetrischen Bombe Fette und Kohlenhydrate bis zu den letzten möglichen Endprodukten Kohlen säure und Wasser verbrennen. Bei Bestimmung der Verbrennungswärme des Eiweißes ist dagegen das Einsetzen der Calorimeterwerte in Stoffwechselgleichungen nicht möglich, weil der Organismus als Verbrennungsrückstand N-haltige Substanzen ausscheidet, die einen nicht zu vernachlässigenden Wärmewert besitzen; die wichtigste dieser Substanzen ist der Harnstoff mit einem Verbrennungswert von 2,528 Calorien pro Gramm, d. h. pro Gramm N 5,41 Calorien. Wenn diese Zahl, wie es zunächst nahe liegt, von der direkt bestimmten Verbrennungswärme abgezogen wird, so bekommen wir als „physiologische Verbrennungswärme“ des Eiweißes viel zu hohe Werte. Nur die direkte Untersuchung am lebenden Körper konnte also eine Feststellung der physiologischen Verbrennungswärme ermöglichen. Rubner ermittelte daher die Verbrennungs-

wärme von Eiweiß, verfütterte dieses an Hunde und bestimmte den Wärmewert des aufgefangenen Harns und Kotes. So fand er in einem Versuch:

Aufgenommen 100 g Eiweiß (trocken, aschefrei) . . . . .	= 16,59 g N = 577,8	Calorien
Davon im Kot . . . . .	= 0,23 g N = 18,5	„
Davon im Harn . . . . .	= 16,36 g N = 109,5	„
<hr/>		
Davon im Harn + Kot . . . . .	Summe = 128,0	Calorien
Vom Körper verwertet . . . . .	= 449,8	„

An diesem Wert bringt Rubner noch Korrekturen an für die Quellungs- wärme der Eiweißkörper und für die Lösungswärme des Harnstoffs; nach den Korrekturen wäre dann die physiologische Verbrennungswärme des Muskel- eiweißes für 1 g 4,448 Calorien, d. h. 26,81 Calorien pro 1 g N. Ähnliche Werte fanden Frentzel und Scheuer. Als Standardzahl bei gemischter Kost für den physiologischen Nutzwert des Eiweißes berechnete Rubner unter der Annahme, daß bei freier Wahl der Kost 60% als animalisches und 40% als vegetabilisches Eiweiß aufgenommen werden, einen solchen von 412,4 Calorien pro 100 g Gesamteiweiß.

Nachdem die Verbrennungswärmen und der physiologische Nutzwert der Nahrungsstoffe festgelegt waren, konnte Rubner (3) daran gehen, den Stoff- wechsel und die Wärmeabgabe an einem eigens hierzu konstruierten Calori- meter bei dem gleichen Tiere zu bestimmen und damit das Gesetz der Erhaltung der Energie auch für die belebte Materie nachzuweisen.

Die Mittelwerte der Rubnerschen Versuche, die eine neue Epoche in der Physiologie des Stoffwechsels einleiteten, sind in folgender Übersichtstabelle (3) zusammengestellt:

Tabelle 3.

Ver- suchs- tier	An- zahl der Ver- suche	Versuchs- bedingung	N- Ab- gabe	C- Ab- gabe	Berechnete Wärme- bildung (Calorien)		Summe	Direkt ge- messene Wärme- abgabe	Ab- weichungen in %
					Eiweiß	Fett <sup>1</sup>			
I.	5	Hunger	1,42	18,17	35,7	223,6	259,3	261,0	0,65
II.	2	Hunger	3,50	37,24	87,6	458,0	545,6	528,3	3,15
I.	1	Sogleich nach dem Hunger 390 g Fleisch	8,53	8,79	221,6	108,2	329,8	339,9	1,20
I.	5	40 g Speck pro Tag	1,33	22,10	33,1	268,9	302,0	299,1	0,97
I. a)	12	80 g Fleisch und 30 g Speck	2,56	21,71	65,6	266,5	332,1	329,9	0,68
I. b)	8	80 g Fleisch und 30 g Speck	2,98	19,10	76,9	234,7	311,6	311,0	0,17
I.	6	350 g Fleisch	10,09	9,10	262,6	112,3	374,9	379,5	1,20
II.	7	580 g Fleisch	18,47	16,50	479,8	203,2	683,0	681,3	0,24
Summe							17 735,9	17 683,6	0,30

Durch diese Versuche war es bewiesen, daß die Nahrungsstoffe im Körper bei ihrer Verbrennung dieselbe Wärmemenge entwickeln wie außerhalb des Körpers.

<sup>1</sup> Wie bei Voit wurde aller C aus N-freien Substanzen als Fett berechnet.



Bereits vor diesen grundlegenden Versuchen hatte Rubner, einer Anregung Voits folgend, in anderer Weise die Gültigkeit des Gesetzes von der Erhaltung der Energie für die organisierte Substanz nachgewiesen. Er untersuchte, in welchen Gewichtsmengen sich die einzelnen Nahrungsstoffe vertreten konnten und fand, daß die Gewichtsmengen wärmeäquivalent (isodynam) waren. (Die von Rubner sogenannte spezifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe stellt eine Ausnahme dieser Grundregel dar.)

Da reichliche Nahrungszufuhr den Stoffwechsel beträchtlich erhöht, was schon Lavoisier bekannt war, durfte bei diesen Versuchen die zugeführte Nahrung nicht die äquivalente Menge des bei Hunger verbrauchten Eiweißes und Fettes überschreiten. Es wurde also untersucht, in welchen Mengen zugeführte Nahrungsstoffe das beim Hunger verbrauchte Fett ersetzten und die den Mengen entsprechenden Calorien miteinander verglichen. Tigerstedt hat in seiner Zusammenstellung die Werte Rubners, die sich auf ältere Verbrennungsstandardzahlen beziehen, auf neuere Werte umgerechnet und die Resultate Rubners in folgender Durchschnittstabelle (4) wiedergegeben:

Tabelle 4.

100 g Fett entsprechen			
	nach Versuchen am Tier	Calorimetrisch	Abweichungen in %
g N . . . . .	39,6	37,0	+ 7,2
g Rohrzucker . . . . .	231,4	239,9	- 3,6
g Traubenzucker . . . . .	268,5	253,2	+ 6,1
g Stärke . . . . .	252,7	225,9	+ 11,9

Rubner bemühte sich weiterhin, die biologischen Grundlagen des Gesamtstoffwechsels zu klären und seine Abhängigkeit von einer Reihe äußerer und innerer Faktoren, wie Oberfläche, Nahrungsaufnahme, Wachstum und Außentemperatur zu erforschen, Untersuchungen, auf die in den späteren Abschnitten dieser Zusammenstellung noch zurückzukommen sein wird. Auch auf die ernährungsphysiologischen Forschungen statistischer Natur Rubners sei hingewiesen; durch Massenerhebungen, die sich auf ein Material von 500 Millionen Menschen erstrecken, versuchte Rubner die normalen Kostmaße festzustellen. Bei einem derartig großen Material ließ sich ein zuverlässiger Durchschnittswert erwarten. Es ergaben sich bei den verschiedenen Völkern Werte, die verhältnismäßig wenig voneinander differierten und sich nahezu mit den von Voit angegebenen decken.

Die Messung des Energieverbrauchs in Calorimetern ist methodisch im Vergleich zu Respirationsversuchen so viel schwieriger, daß die Einführung der „indirekten Calorimetrie“, d. h. die Berechnung des Energieverbrauchs in Calorien durch Bestimmung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs und der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung durch N. Zuntz (1) einen sehr wesentlichen Fortschritt bedeutete; auf Grund der indirekten Calorimetrie wurde es ermöglicht, ohne die mühseligen und zeitraubenden Analysen der Nahrungsmittel und des Harns und Kotes auf N und C den Umsatz von Eiweiß und Fett und darüber hinaus sogar an Kohlenhydraten zu bestimmen; ein weiterer Vorteil war es, daß der Umsatz der einzelnen

Nahrungsstoffe nunmehr auch in kurzfristigen Versuchen meßbar wurde. So sind dann auch die meisten Daten der modernen Forschung auf dem Gebiete des Gesamtstoffwechsels mit Hilfe der von N. Zuntz inaugurierten indirekten Calorimetrie gewonnen worden.

Zuntz berechnete den calorischen Wert von Sauerstoff und Kohlensäure bei der Verbrennung der einzelnen Nahrungsstoffe in folgender Weise:

Der brennbare Teil des Körperfleisches besteht nach Rubner aus

	52,380 g C	7,270 g H	22,680 g O	16,65 g N	1,02 g S
Davon im Harn . . .	9,406 g C	2,663 g H	14,009 g O	16,28 g N	1,02 g S
Davon im Kot . . .	1,471 g C	0,212 g H	0,889 g O	0,37 g N	1,02 g S
I. Harn + Kot . . .	10,877 g C	2,875 g H	14,988 g O	16,65 g N	1,02 g S
Rest . . . . .	41,503 g C	4,399 g H	7,692 g O		

Da bei der Verbrennung von C auf 12 Gewichtsteile C 32 Gewichtsteile O kommen, entstehen bei der Verbrennung von 41,5 g C 152,17 g CO<sub>2</sub>; bei der Verbrennung von H kommen auf 1,008 Gewichtsteile H 8 Gewichtsteile O, also aus 4,4 g H bilden sich 39,32 g H<sub>2</sub>O. In den gebildeten Mengen von Kohlensäure und Wasser sind 145,59 g O enthalten, es müssen also, da noch 7,69 g O zur Verfügung standen, 137,9 g O eingeatmet worden sein. Zu jedem g N im Harn gehören also  $137,9/16,28 = 8,471$  g = 5,923 l O<sub>2</sub> und 4,754 l CO<sub>2</sub>.

Das Volumverhältnis von CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (respiratorischer Quotient, Pflüger) ist in diesem Falle = 0,803. Der physiologische Wärmewert des Fleisches pro g N ist  $431,63/16,28 = 26,51$  Calorien.

Auf 1 l verbrauchten Sauerstoffes kommen demnach bei Eiweißverbrennung  $26,51/5,92 = 4,485$  Calorien, auf 1 l gebildete CO<sub>2</sub>  $26,51/4,75 = 5,579$  Calorien.

In ähnlicher Weise berechnete Zuntz den calorischen Wert des Sauerstoffs bzw. der Kohlensäure bei der Verbrennung von Fett und Kohlenhydrat.

Aus der Zusammensetzung des Menschenfettes (76,1% C, 11,8% H, 12,0% O) ergibt sich, daß bei der Verbrennung von 1 g Fett  $2,845 = 1,989$  l O verbraucht werden und  $2,79$  g = 1,419 l CO<sub>2</sub> entstehen, der R. Q. wird dabei = 0,7133.

(A. Loewy berechnet bei Annahme etwas anderer Zusammensetzung des Fettes pro l O<sub>2</sub> einen Wärmewert von 4,686 Calorien, pro l CO<sub>2</sub> einen Wärmewert von 6,629 Calorien, entsprechend einem R. Q. von 0,707.)

Bei der Verbrennung von Kohlenhydraten (Glykogen bzw. Stärke) ergibt sich bei der Zusammensetzung von 44,62% C, 6,22% H, 49,36% O pro Gramm Stärke  $1,185$  g = 0,828 l O<sub>2</sub> und  $1,629$  g = 0,828 l CO<sub>2</sub>, entsprechend einem R. Q. von 1,0, d. h. der intramolekulare Sauerstoff reicht zur Verwandlung des Wasserstoffs in Wasser aus. Bei einem Wärmewert der Stärke zu 4,19 Calorien pro Gramm ergibt sich der calorische Wert von Sauerstoff wie Kohlensäure pro Liter zu 5,047 Calorien. In Tabelle 5 ist der calorische Wert des Sauerstoffs und der Kohlensäure bei Verbrennung der verschiedenen Nahrungsgrundstoffe miteinander verglichen:

Tabelle 5.

Calorien pro			
	1 O <sub>2</sub>	1 CO <sub>2</sub>	R. Q.
pro g Eiweiß . . .	4,485	5,579	0,8300
pro g Fett . . .	4,795	6,721	0,7133
pro g K.H. . . .	5,047	5,047	1,0000

Es ergibt sich also, daß der calorische Wert des  $O_2$  bei Verbrennung der verschiedenen Nahrungsstoffe wesentlich weniger schwankt als der calorische Wert der  $CO_2$ ; bei Berechnung der Calorien aus dem Gaswechsel berücksichtigte daher Zuntz in erster Linie den  $O_2$ -Verbrauch.

Um den Anteil der Fette und Kohlenhydrate am Stoffumsatz zu berechnen, müssen vom Gesamtgaswechsel der Anteil an  $O_2$  und  $CO_2$ , der auf Verbrennung von Eiweiß kommt, abgezogen werden, also pro Gramm N im Harn 5,923 l  $O_2$  und 4,754 l  $CO_2$ . Der Rest des auf Oxydation N-freier Substanz beruhenden Sauerstoffverbrauchs sei a Liter, der  $CO_2$ -Ausscheidung b Liter. Von diesen a Liter Sauerstoff werden für jedes Gramm Fett 1,989, für jedes Gramm Glykogen 0,828 l verbraucht; von den b Litern  $CO_2$  kommen auf jedes Gramm Fett 1,419 l, auf jedes Gramm Glykogen 0,828 l. Bezeichnen wir die unbekannte Menge des verbrannten Fettes mit x, die des Glykogens mit y, so ergibt sich

$$\begin{aligned} \text{für } O_2 &: 1,989 x + 0,828 y = a \\ \text{für } CO_2 &: 1,419 x + 0,828 y = b \\ x &= \frac{a - b}{0,57} \text{ g Fett.} \quad \left( y = \frac{a - 1,989 x}{0,828} \right). \end{aligned}$$

Auf Grund dieser Überlegungen konnte Zuntz folgende (verkürzt wiedergegebene) Hilfstabelle (6) berechnen, die mittels der im Respirationsversuch ermittelten Daten die Berechnung der Wärmeproduktion des Glykogen- und Fettverbrauchs ermöglicht. Der Differenz des R.Q. bei Kohlenhydrat- und Fettverbrennung von 0,2867 entspricht eine Differenz der Wärmebildung um 0,2631 Calorien, für je 0,01, um die der R.Q. den Wert von 0,7133 übersteigt, wächst der calorische Wert des  $O_2$  um 0,1628 Calorien.

Tabelle 6.

Pro 1 $O_2$			
R. Q.	Wärmebildung	Glykogenverbrauch	Fettverbrauch
0,7133	4,7950	0,0000 g	0,5027 g
0,7500	4,8290	0,1543 g	0,4384 g
0,8000	4,8748	0,3650 g	0,4384 g
0,8500	4,9207	0,5756 g	0,2630 g
0,9000	4,9665	0,7861 g	0,1753 g
0,9500	5,0123	0,9966 g	0,0877 g
1,0000	5,0581	1,2071 g	0,0000 g

Die Versuche von Rubner und Zuntz bildeten den Ausgangspunkt der großen Versuchsreihen der amerikanischen Physiologen, besonders von Atwater und Benedict. Ihre Fragestellungen waren somit keine prinzipiell neuen, sondern behandelten Probleme, die von Rubner und Zuntz angeschnitten waren; es wurde durch Beibringung eines ungeheuren Tatsachenmaterials (nach Tigerstedt eine unerschöpfliche Fundgrube) versucht, die noch ungeklärten Fragen zu entscheiden. Mittels eines neu konstruierten Respirationscalorimeters (1) wurde die direkt gemessene Wärmeabgabe, die aus Analyse von Nahrung, Harn und Kot berechnete und die mittels Bestimmung von  $O_2$ -Verbrauch und  $CO_2$ -Ausscheidung berechnete Wärmebildung miteinander verglichen, und es ergab sich auch an diesem umfangreichen Material eine

befriedigende Übereinstimmung. Besonders wertvoll in praktischer Hinsicht war die Ausarbeitung von Standardzahlen für den Grundumsatz (Benedict und Harris); es war nunmehr möglich, in pathologischen Fällen die Abweichungen über das Maß der normalen Streuungen festzustellen, und die heute allgemein in der Klinik geübte Methode der Bestimmung des Grundumstazes ist eigentlich erst ermöglicht durch die systematischen und ausdauernden Untersuchungen der amerikanischen Forscher.

Ähnliche Versuchsreihen stellten auch die nordischen Physiologen (Johansson, Tigerstedt, Sondén, Koraen u. a.) an; ihre Versuche erstreckten sich vorwiegend auf den Umsatz bei Arbeit. Da sie im Besitze der größten Respirationkammer (Inhalt 100 ccm) waren, konnten sie den Energieverbrauch (als C-Ausscheidung) bei den verschiedensten Berufs- und Beschäftigungsarten feststellen; ihre sorgfältigen und ausgedehnten Versuche bildeten den Ausgangspunkt zur Bestimmung von Kostmaßen bei den verschiedenen Berufen und Altersklassen; durch Untersuchung der aufgenommenen Nahrung kontrollierten sie das Ergebnis der Respirationsversuche. Auch heute werden noch diese Versuche, besonders bei neu hinzutretenden Beschäftigungsarten, in Helsingfors fortgesetzt.

Einen letzten Impuls erhielt die Erforschung der Physiologie des Gesamtstoffwechsels durch die Untersuchungen von Hill und von Meyerhof. Während die von Liebig inaugurierte Arbeitsrichtung versuchte, die Veränderung der Substanzen der Nahrung bei ihrer Wanderung durch den Körper zu verfolgen, können die Untersuchungen von Hill und von Meyerhof als das Bestreben aufgefaßt werden, die chemische potentielle Energie der Nahrungsstoffe auf ihrem Wege bei der Umsetzung in äußere Arbeit zu verfolgen.

Auf Grund der von Lavoisier überkommenen Vorstellungen hatte man sich daran gewöhnt, den Körper als calorische Maschine zu betrachten. Gegen diese Auffassung waren wiederholt Bedenken, zunächst theoretischer Art, erhoben worden, vor allem wurde darauf hingewiesen, daß auf Grund des 2. Hauptsatzes bei Berücksichtigung des Wirkungsgrades der Muskelarbeit im Muskel ein Temperaturgefälle von mehreren 100 Grad C herrschen müßte, eine Annahme, die besonders bei Berücksichtigung der histologischen Struktur des Muskels äußerst unwahrscheinlich war. Diese Einwände erhielten experimentelle Beweiskraft durch die Versuche von Hill und Meyerhof, aus denen unzweifelhaft hervorging, daß der Muskel und damit auch der Körper bei Verrichtung äußerer Arbeit nach dem Prinzip einer chemodynamischen Maschine funktioniert. Die Arbeitsleistung als solche ist danach ein anaerober Vorgang und wird durch Bildung von Milchsäure aus Glykogen ausgelöst, die eigentliche Energielieferung erfolgt erst in der Erholungsphase. Durch diese Befunde war die Berechtigung der Berechnung des Energiewechsels nach Calorien in der üblichen Weise in Frage gestellt; zum mindesten galt dies für den äußeren Arbeit verrichtenden Organismus, denn beim ruhenden wird ja alle „innere Arbeit“ (des Herzens, der Atmung usw.) sekundär in Wärme übergeführt und Energie im wesentlichen nur in Form von Wärme abgegeben. Im ruhenden Organismus spielt sich ja der gleiche Vorgang ab wie in der calorimetrischen Bombe: die gesamte potentielle Energie der Nahrungsstoffe wird in Wärme übergeführt. Bei der Frage nach dem Leistungswert der Nahrungsstoffe für den arbeitenden Organismus konnte aber nun nicht mehr ihr gesamter Brennwert maß-

gebend sein, sondern nur das Ausmaß derselben an freier Energie, d. h. desjenigen Anteils, der in jede Form von Energie (also auch in äußere Arbeit) übergeführt werden kann.

Schreiben wir nach Helmholtz den ersten Hauptsatz der Thermodynamik:  $U = F + Q'$ , worin  $U$  die Abnahme der potentiellen Energie,  $F$  den Anteil an „freier Energie“ und  $Q'$  den irreversiblen Anteil der Reaktion bezeichnet, d. h. denjenigen Teil, der selbst unter günstigsten Umständen als Wärme verloren geht, so besagt dies, daß nur der Anteil an  $F$  in andere Energieformen übergeführt werden kann; bei der Versuchsanordnung in der calorimetrischen Bombe und beim ruhenden Organismus wird auch  $F$  in Wärme übergeführt. Es käme nun vor allem darauf an, die Menge der „freien Energie“ der einzelnen Nahrungsstoffe zu bestimmen. Praktisch ist dies aber schwer möglich; jedoch ist bekannt (siehe Oppenheimer), daß bei allen biologischen Oxydationen der Anteil der „freien Energie“ so groß ist, daß wir keinen wesentlichen Fehler machen, wenn wir den Betrag an „freier Energie“ der gesamten potentiellen Energie, d. h. dem Brennwert gleichsetzen. Es ist also praktisch  $F = U$ .

Die Berechnung des Energiehaushalts nach Calorien ist also theoretisch falsch, praktisch richtig; die praktische Richtigkeit ist ja auch aus den Arbeitsversuchen von Atwater und Benedict bewiesen. Atwater und Benedict maßen in ihrem Calorimeter Bremsarbeit mittels Umwandlung in elektrischen Strom als Wärme und fanden bei Aufstellung von Energiebilanzen befriedigende Übereinstimmung.

Auch sei darauf hingewiesen, daß beim Warmblüter die angestellten Bedenken gegen die Berechtigung der Berechnung des Energiehaushaltes nach Calorien insofern eine Einschränkung erfahren, als ja selbst dann, wenn der Betrag an freier Energie meßbar geringer wäre als der Brennwert, die Wärme nicht als „verloren“ betrachtet zu werden braucht, vielmehr zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur verwandt werden kann.

Vor allem aber beweisen die experimentellen Befunde von Hill und Meyerhof selbst, daß bei der Arbeit des isolierten Muskels die zur Oxydation verbrauchte Sauerstoffmenge multipliziert mit ihrem (für Verbrennung von Kohlenhydraten gültigen) Wert der während der gesamten Zuckungsperiode (Arbeit + Erholung) freigewordenen Wärmemenge gleichkommt. Das Fundamentale der von Hill und Meyerhof begründeten neuen Betrachtungsweise liegt darin, daß die Arbeitsleistung selbst als anaerober Vorgang mittels der Respirationsanalyse nicht erfaßt werden kann, daß wir mittels der Respirationsanalyse lediglich den Erholungsvorgang (Restitution) verfolgen können.

Die Anwendungen der am isolierten Muskel gefundenen Gesetzmäßigkeiten auf den ganzen Organismus wurden experimentell von Hill selbst und seinen Mitarbeitern Long und Lupton geführt; diese Arbeiten stellen den hauptsächlichsten aktuellen Gesichtspunkt der Physiologie des Gesamtstoffwechsels dar und werden demgemäß in den entsprechenden Abschnitten dieser Zusammenstellung ausführlich erörtert werden.

## B. Methodik.

### I. Spezielle Methoden.

Im Rahmen dieser Zusammenstellung kann nicht auf die zahlreichen, zur Untersuchung des Gesamtstoffwechsels in der letzten Zeit angegebenen Apparate eingegangen werden, vielmehr sollen nur die Haupttypen im Prinzip beschrieben werden. Es kann dies um so eher geschehen, als kürzlich im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden), im Handbuch der Arbeitsphysiologie von Atzler und in der Monographie von Klein und Steuber die wesentlichsten Methoden ausführlich besprochen wurden.

### 1. Bestimmung des Gesamtstoffwechsels aus der Nahrung.

Das nächstliegende Verfahren zur Bestimmung des Gesamtstoffwechsels wäre es, bei Versuchspersonen das Körpergewicht durch Zufuhr einer bestimmten Nahrungsmenge konstant zu halten und durch Analyse der Nahrung wie des Harns und Kotes den Stoffwechsel zu berechnen. Dies Verfahren ist zeitraubend und ungenau, denn die Konstanz des Körpergewichts ist nur in einer größeren Reihe von Versuchstagen zuverlässig zu beurteilen, besonders aber kann sich ja trotz Konstanz des Körpergewichts die Zusammensetzung des Körpers ändern. Zuverlässiger werden die Werte erst bei Mitbestimmung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung, da dann N- und C-Bilanzen aufgestellt werden können. Aber auch dann ist das Verhältnis von Fett und Kohlenhydraten am Gesamtumsatz nicht ersichtlich. Deshalb findet diese Methode heute praktisch nur zu besonderen Fragestellungen Anwendung.

### 2. Direkte Calorimetrie.

Auch die Anwendung der direkten Calorimetrie am Menschen ist schwierig und setzt kostspielige Apparate voraus. Ein derartiger Apparat ist von Atwater und Benedict konstruiert worden.

Das Grundprinzip dieses Apparates besteht darin, daß jede direkte Wärmeabgabe aus dem Behälter nach außen dadurch verhindert wird, daß derselbe mit einer ruhenden Luftschicht umgeben ist, deren Temperatur durch elektrischen Strom und Wasserkühlung der Temperatur des Behälters gleichgehalten wird. Die Kontrolle der Temperaturgleichheit geschieht durch Thermolemente. Aus dem derart wärmedicht einregulierten Behälter wird die vom Körper gebildete Wärme mittels eines in Kühlschlangen fließenden Wasserstroms abgeführt, wobei der Wasserstrom so eingestellt wird, daß die Temperatur im Innern des Kastens konstant bleibt. Aus der Temperaturdifferenz zwischen ein- und ausfließendem Wasser und dessen Menge läßt sich die Wärmeproduktion berechnen, Die vom Körper abgegebene Wassermenge wird ähnlich wie beim Pettenkoferschen Respirationsapparat bestimmt durch Analyse der Luft vor und nach dem Durchtritt durch die Kammer; für jedes Gramm Wasser ist dann die Verdampfungswärme von 540 Calorien der direkt gemessenen Wärmemenge hinzuzuaddieren.

Auch nach dem Prinzip des Differentialcalorimeters, welches in neuer Modifikation auch für kleine Tiere wieder Anwendung gefunden hat (R. Wagner), ist eine Apparatur für Anwendung am Menschen von Noyons (3) angegeben.

Zwei Kammern von 8 cbm Inhalt werden durch Wasser, welches in Schlangenhöhen an der Wandung zirkuliert, auf gleicher Temperatur gehalten. In einer der beiden Kammern befindet sich die Versuchsperson, in der anderen ein elektrischer Widerstand und ein regulierbarer Wasserzerstäuber. Wassergehalt und Temperatur der aus beiden Kammern gesondert aspirierten Luft werden durch ein System von Hygrometern und Thermolementen bestimmt. Die im Widerstand erzeugte Wärme und die Feuchtigkeit werden auf denselben Wert wie in der anderen Kammer gebracht. Die von der Versuchsperson gebildete Wärmemenge ist in diesem Falle gleich der durch den elektrischen Widerstand erzeugten Wärme und läßt sich aus dem Stromverbrauch berechnen.

Das Calorimeter von Atwater und Benedict ist gleichzeitig als Respirationsapparat nach dem Jaquetschen Prinzip (s. u.) verwendbar gemacht worden.

Die calorimetrischen Versuche sind nur bei mehrstündiger Versuchsdauer zuverlässig, da die Körpertemperatur Schwankungen unterliegt; erst in länger dauernden Versuchen stimmt die aus den chemischen Vorgängen berechnete Wärmebildung mit der direkt gemessenen Wärmemenge befriedigend überein.

Nach den eingehenden Messungen der Körpertemperatur zu verschiedenen Tageszeiten von Benedict und Slack wird man aber auch bei länger dauernden calorimetrischen Versuchen zu Beginn und am Ende des Versuchs die Körpertemperatur kontrollieren müssen, da sonst beträchtliche Fehlresultate erhalten werden können. (Bei Nahrungszufuhr im Laufe des Versuchs ist auch die Temperatur der zugeführten Nahrung, besonders bei Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen, zu beachten.)

Nachteile der direkten Calorimetrie sind es, daß kurzfristige Veränderungen des Stoffwechsels nicht festgestellt werden können und daß intermediäre Vorgänge im Stoffwechsel im Gegensatz zur Respirationsanalyse nicht erfaßbar sind, endlich erschwert der sehr hohe Anschaffungspreis eine allgemeinere Verwendung.

### 3. Indirekte Calorimetrie.

Die Respirationsapparate lassen sich nach zwei Gesichtspunkten unterscheiden: zwischen geschlossenen und offenen Systemen, sodann zwischen Kammern und Apparaten mit Mundatmung.

Das Prinzip eines geschlossenen Respirationsapparates besteht darin, daß ein Luftstrom, in den die Versuchsperson eingeschaltet wird, in der Apparatur einen Kreislauf vollführt, wobei sie von der Außenluft vollkommen abgeschlossen ist. Die Atemluft wird bei ihrem Kreislauf durch die Apparatur von Kohlensäure befreit und ihre Abnahme an Sauerstoff ausgeglichen; die aufgefangene Kohlensäure und die Abnahme des Sauerstoffs im System sind somit meßbar. Die offenen Systeme gestatten der Versuchsperson, die gewohnte Außenluft einzuatmen; die Bestimmung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung und des  $\text{O}_2$ -Verbrauchs geschieht durch Analyse der Ausatemungsluft direkt oder der durch die Atmung veränderten Kammerluft. Die offenen Systeme sind den geschlossenen deshalb überlegen, weil die Inspirationsluft die gewohnte Zusammensetzung hat, während bei den geschlossenen Systemen (Regnault-Reiset, Benedict, Krogh) die Zusammensetzung der Inspirationsluft in unkontrollierbarer Weise schwankt. Meist wird bei den geschlossenen Systemen ein sehr hochprozentiges Sauerstoffgemisch eingeatmet; nach vielen Versuchen von einer Reihe von Autoren (s. S. 422) ist Einatmung bis zu 80%  $\text{O}_2$ -Gemischen ohne Einfluß auf die Höhe des Ruheumsatzes. (Reiner  $\text{O}_2$  kann dagegen, wie schon Lavoisier bekannt war, die Lunge reizen und reflektorisch eine Veränderung des Umsatzes bedingen.) Vergleichende Untersuchungen von Carpenter haben ergeben, daß der  $\text{O}_2$ -Verbrauch bei geschlossenen und offenen Systemen gleich hoch ist; jedoch gilt dies nur für gesunde Versuchspersonen und für normale Verhältnisse; Versuche von Herxheimer, Wissing und Wolff (2a) im Hochgebirge haben bewiesen, daß unter den derart veränderten Bedingungen die geschlossenen Systeme falsche Werte ergeben können. Wie Hill, Long und Lupton zeigten, kann bei der Einatmung  $\text{O}_2$ -reicher und  $\text{N}_2$ -armer Luftgemische durch Diffusion des  $\text{N}_2$  aus dem Blute und Gewebe eine beträchtliche  $\text{N}_2$ -Menge abgegeben werden und Fehler verursachen. Weiterhin ist die Untersuchung des Erholungsvermögens mit Hilfe der geschlossenen Systeme nicht zugänglich, denn veränderter  $\text{O}_2$ -Gehalt ist von Einfluß auf die Geschwindigkeit der Erholung. Die geschlossenen Systeme haben ferner den methodischen Nachteil, daß Undichtigkeiten etwa 20mal so große Fehler bedingen als bei offenen Apparaturen. Dies ist dadurch

bedingt, daß Undichtigkeiten bei geschlossenen Systemen direkt als  $O_2$ -Fehler imponieren, während bei offenen Systemen durch Undichtigkeiten die Ventilationsgröße und dadurch erst sekundär das  $O_2$ -Defizit (etwa 5%) beeinflußt wird. In der Tat spielten beim Benedictschen Respirationsapparat noch vor wenigen Jahren Undichtigkeiten eine sehr störende Rolle; bei den heute hergestellten Modellen können diese aber als beseitigt gelten [F. A. Müller (1)].

Die Respirationskammern gestatten es, die Versuchspersonen in vollkommen unbehindertem Zustande zu untersuchen. Wie bei Calorimeterkammern können erst in mehrstündigen Versuchen befriedigende Resultate erhalten werden. Die Bestimmung des Grundumsatzes ist nicht exakt möglich, daß es schwierig ist, für Stunden hindurch in absoluter Körperruhe zu verharren. Auch ist es schwierig, kleine Abweichungen festzustellen und selbst größere, wenn sie sich nur auf eine kleine Zeitspanne verteilen. Ebenfalls unmöglich ist es, den zeitlichen Ablauf einer Reaktion festzustellen, vielmehr kann im Kammerversuch nur das Gesamtergebnis eines Vorgangs erhalten werden. Von großem Vorteil ist die Vermeidung der oft lästig empfundenen Mundatmung und Nasenklemme gegenüber den Apparaten mit Mundatmung. Für ausgedehnte Versuche, z. B. Stoffwechselbilanzversuche, Untersuchung bestimmter Arbeitstypen oder industrieller Beschäftigungsarten ist die Verwendung der Respirationskammer die einzige Möglichkeit. Eine Einschränkung der Verwendung von Respirationskammern bildet der recht hohe Anschaffungspreis.

Bei Apparaten mit Mundatmung wird von vornherein auf die Erfassung der Hautatmung verzichtet. Nach Versuchen von Zuelzer beträgt die  $O_2$ -Aufnahme durch die Haut 0,2—2,3 ccm pro Minute, also maximal 1% des Verbrauches durch die Lunge. Zu ähnlichen Werten gelangte Krogh (2) an der Taube. Die  $CO_2$ -Abgabe beträgt maximal etwa 1,5% der Abgabe durch die Lunge, sie steigt bei Muskelarbeit und besonders beim Schwitzen (4%) (Gerlach, Schierbeck und Willebrand). Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Vernachlässigung der Hautatmung keinen wesentlichen Fehler bedingt. Durch die Mundatmung als solche werden Fehler nicht bedingt (Loewy), oft ist aber eine Gewöhnung an die veränderte Atmungsart erforderlich. Die Apparate mit Mundatmung — geschlossene wie offene Systeme — stellen den meist verwandten Typ von Respirationsapparaten dar.

Im folgenden seien die Haupttypen der heute verwandten Apparate kurz beschrieben:

#### a) Respirationskammern.

**α) Geschlossene Respirationskammern.** Das einfachste Prinzip eines Respirationsapparates stellt zweifellos ein geschlossener Behälter dar, in welchen das Tier hineingesetzt wird; die Veränderung der Luftzusammensetzung innerhalb einer festgelegten Versuchszeit wird dann durch Gasanalyse festgestellt. Dieses Grundprinzip ist bereits von Lavoisier angewandt worden; bei kleineren Versuchstieren (und bei Säuglingen) ist es auch heute noch anwendbar, wenn der Behälter derart dimensioniert wird, daß innerhalb einer festgesetzten Zeit keine Anhäufung von  $CO_2$  über 0,5—1,0% stattfindet. Eine Beeinflussung des Gaswechsels findet bei dieser  $CO_2$ -Konzentration nicht statt. Zur Untersuchung des Gaswechsels von Fröschen bewährte sich bei Meyerhof die Ausbildung



von Barcroft-Gefäßen zu kleinen Respirationskammern. Für Menschen und große Tiere ist diese Methode nicht anwendbar.

Apparat nach Reignault-Reiset. Der Apparat nach Reignault-Reiset stellte den ersten praktisch exakt arbeitenden Typ der geschlossenen Systeme mit zirkulierendem Luftstrom dar; das Grundprinzip dieses Apparates ist ebenfalls von Lavoisier angegeben worden.

In der ursprünglichen Form bestand der Apparat aus dem Behälter a, aus zwei mit Kalilauge gefüllten Gefäßen b, die an einem Wagebalken c montiert miteinander und mit dem Behälter durch Gummischläuche d verbunden waren, aus einem Gasometer mit Sauerstoff e, ebenfalls durch Gummischläuche einerseits mit dem Behälter, andererseits mit Wassergefäßen f verbunden (s. Abb. 1).

Durch Heben und Senken des Wagebalkens werden die Kalilaugegefäße (b) abwechselnd gehoben und gesenkt und dabei jedesmal eine bestimmte Luftmenge aus dem Behälter in das eine Kalilaugegefäß angesaugt und aus dem anderen in den Kasten zurückgedrückt (kohlendäurefrei); bei jeder Hebung und Senkung vermindert sich also das Volumen der Behälterluft um die Menge der absorbierten Kohlensäure wie des inzwischen verbrauchten

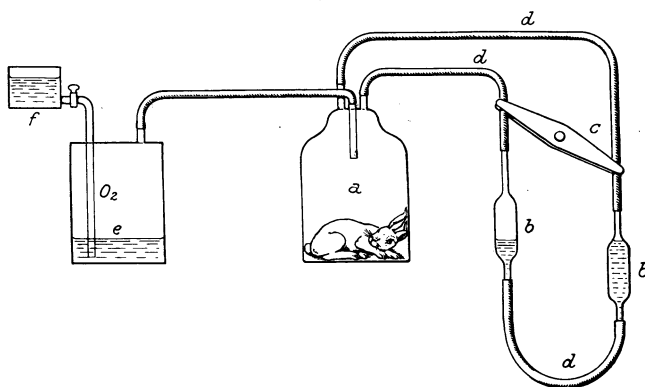


Abb. 1. Prinzip des Apparates nach Reignault-Reiset.

Sauerstoffs. Entsprechend dieser Volumverminderung wird Sauerstoff aus dem Gasometer durch Einfließen von Wasser in den Behälter hineingedrückt, und die Wassermenge, am besten volumetrisch bestimmt, gibt die verbrauchte Sauerstoffmenge an. Ein sorgfältiger Druckausgleich ist am Ende des Versuchs mit Hilfe genauer Wassermanometer ermöglicht.

Das System Reignault-Reiset ist zu Respirationskammern am Menschen in einer der heutigen Technik entsprechend modifizierten Form angewandt worden, die Verbesserungen gehen auf Hoppe-Seyler, Benedict und Atwater, N. Zuntz (2) u. a. zurück (s. auch Klein und Steuber).

Die Luftzirkulation wird durch Motorpumpen bewirkt, statt der Kalilaugegefäße ist ein Absorptionsturm mit Kalilauge eingeschaltet, der in seiner ganzen Länge von dem durchgesaugten Gas bestrichen wird. Die Kalilauge zirkuliert im Absorptionsturm, sie gelangt durch Rohrleitung vom Boden in eine kleine Rotationspumpe, die sie durch eine Röhre in den Turm befördert und oben aus einer engen Düse herauspreßt. Die Kondensation des Wasserdampfes wird ebenfalls im Turm durch starke Abkühlung bewirkt [mittels in Kühlschlangen kreisender Kältelösung oder flüssigen Ammoniaks ( $-15^{\circ}\text{C}$ )]. An Stelle des sauerstoffgefüllten Gasometers wird eine Bombe mit komprimiertem  $\text{O}_2$  verwandt, die am Beginn und am Ende des Versuchs gewogen wird. Die Bestimmung der Kohlensäure erfolgt durch Titration der KOH am Anfang und Ende des Versuchs, wobei wegen der Verdünnung der KOH durch den kondensierten Wasserdampf die Kohlensäure auf die Einheit Alkali bezogen werden muß.

Das System Reignault-Reiset findet heute, besonders in der Modifikation von Benedict, vor allem für Tierversuche und für Versuche an Säuglingen

Verwendung. Die Absorption der  $\text{CO}_2$  geschieht hierbei durch Natronkalktürme, die am Anfang und Ende des Versuchs gewogen werden.

**Offene Respirationssysteme.** System Pettenkofer-Rubner-Tigerstedt. Durch die Respirationssysteme (s. Abb. 2) wird ein Luftstrom hindurchgesaugt, dessen Menge in einer Gasuhr G gemessen wird. Mittels einer Pumpe P wird ein der Geschwindigkeit des Hauptluftstroms annähernd entsprechendes Luftquantum kontinuierlich aus dem Hauptluftstrom vor und nach Durchtritt durch die Kammer entnommen. Die Menge des entnommenen Teilstroms wird in kleinen Gasuhren g gemessen, ihr Gehalt an  $\text{CO}_2$  und Wasser in Vorlagen mit Schwefelsäure und Baryt A bestimmt. Statt der umständlichen Titrierung des Bariumhydroxyds bestimmt Tigerstedt die Kohlensäure gasanalytisch nach Petterson (0,001% Genauigkeit).

Der Sauerstoffverbrauch wird indirekt dadurch ermittelt, daß das Körpergewicht am Anfang und Schluß des Versuchs bestimmt wird; zur gefundenen Differenz werden alle Ausscheidungen ( $\text{CO}_2$ , Harn, Kot, Wasserdampf) addiert,

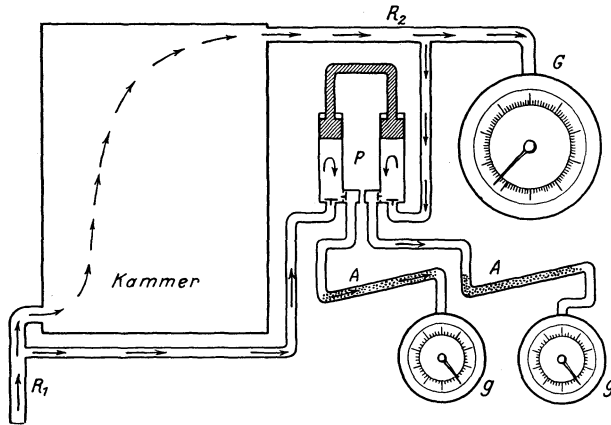


Abb. 2. Respirationssysteme nach Pettenkofer.  
(Gezeichnet nach Atzler: Handbuch der Arbeitsphysiologie, Abb. 2.)

alle Einnahmen (Nahrung) subtrahiert. Als einzige nicht bestimmte Einnahme bleibt dann die  $\text{O}_2$ -Aufnahme. Bei dieser Berechnung häufen sich alle Fehler auf die  $\text{O}_2$ -Bestimmung.

System nach Jaquet (Grafe, Krogh). Das Jaquetsche Prinzip, auch in seinen Grundzügen von Lavoisier angegeben, besteht darin, daß aus dem durch die Kammer geleiteten Luftstrom eine kontinuierliche Probe entnommen und im Analysenapparat auf  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$  untersucht wird. Bei Zuführung von Außenluft kann man sich auf die Entnahme einer Luftprobe (nach dem Durchtritt durch die Kammer) beschränken, da die Zusammensetzung der atmosphärischen Luft konstant ist. Außerdem muß am Beginn und am Ende des Versuchs eine Probe aus der Kammer entnommen werden. Da der Durchlüftungsstrom eine gleichbleibende Geschwindigkeit besitzt, gestaltet sich die Entnahme eines aliquoten Teilstroms einfach — es braucht nur Sorge getragen zu werden, daß die Entnahme ebenfalls mit gleichbleibender Geschwindigkeit erfolgt. Eine zweckmäßige Vorrichtung zur kontinuierlichen Entnahme einer Luftprobe ist von M. Steuber (s. Klein und Steuber) beschrieben. Grafe verkuppelt das die Entnahme bewirkende Niveaugefäß mit der Gasuhr, die den Luftstrom hindurchsaugt. Da die Änderung der Zusammensetzung der durchgeleiteten Luft naturgemäß sehr gering ist, kommt es auf die Genauigkeit

der Gasanalyse außerordentlich an; Apparate, die mit einer Genauigkeit von 0,001% arbeiten, sind von Carpenter und von Krogh (4) angegeben worden. Die Genauigkeit der von Krogh und Lindhard konstruierten Kammer ist demzufolge derart groß, daß eine Bestimmung des R.Q. bis 0,002 noch möglich ist. Von Grafe ist das Jaquetsche Prinzip zu außerordentlicher Feinheit ausgearbeitet, selbst Teile der Gasanalyse werden durch elektrische Automatie ausgeführt.

### b) Apparate mit Mundatmung.

**α) Geschlossene Systeme (Benedict).** Das von Regnault und Reiset ausgearbeitete Prinzip ist von Benedict zu einem Apparat mit Mundatmung umkonstruiert worden (s. Abb. 3a u. b).

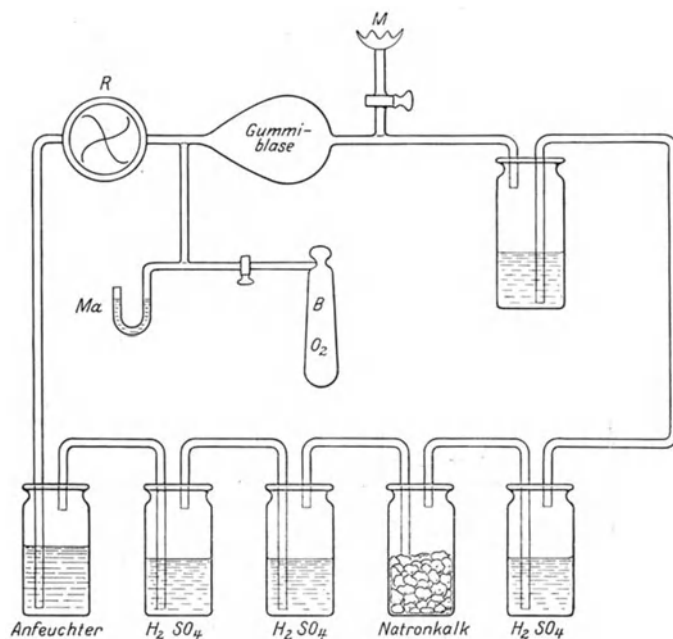


Abb. 3a. Schema des Respirationsapparates nach Benedict.  
(Gezeichnet nach Atzler: Handbuch der Arbeitsphysiologie, Abb. 7.)

In einem Röhrensystem (s. Schema 3a, entnommen Atzler: Handbuch der Arbeitsphysiologie) wird durch eine Motorpumpe ein Luftstrom in Zirkulation gehalten, an welchen die Versuchsperson mittels eines Mundstückes angeschlossen wird. Der ausgeschiedene Wasserdampf wird in Schwefelsäureflaschen, die Kohlensäure in Natronkalktürmen aufgefangen; hinter dem Natronkalkturm ist noch eine weitere Schwefelsäureflasche eingeschaltet, um das vom Natronkalk abgegebene Wasser aufzufangen. Vor dem Rückstrom in die Lunge passiert die Luft eine Wasserflasche zur Anfeuchtung, da die Einatmung trockener Luft die Atemwege reizen würde. An das Röhrensystem ist, zur Ergänzung des verbrauchten Sauerstoffs, eine Bombe mit komprimiertem Sauerstoff sowie ein Manometeransatz angeschlossen, damit nach Beendigung des Versuchs der Druck im System wieder auf den Anfangsdruck gebracht werden kann. Die Bestimmung der Kohlensäure erfolgt hier in einfacher Weise durch Wägen des Natronkalkturms und der dahinter geschalteten Schwefelsäureflasche, die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs durch Wägen der Bombe. Voraussetzung einer exakten Bestimmung ist sorgfältige Druckeinstellung

am Schluß des Versuchs. Trotz sorgfältigen Druckausgleichs sind aber Fehler dadurch möglich, daß sich die Temperatur im Röhrensystem gegenüber der Umgebungstemperatur verändert. Theoretisch ist daher das Benedictsche System mit einem Fehler behaftet, denn sowohl durch die Expirationsluft wie durch Wasserbindung an Schwefelsäure wie durch Neutralisation des Natronkalks durch Kohlensäure entsteht im System eine Wärmemenge resp. wird hinzugeführt, für die eine entsprechende Korrektur bisher nicht angebracht wird. Da vielmehr nicht bekannt ist, ob während des Versuchs ein vollständiger Temperaturausgleich mit der Umgebung stattfindet, wäre zu fordern, daß auch die Temperatur kontrolliert und berücksichtigt wird. Eine Berücksichtigung der Temperatur würde allerdings die bestehende Einfachheit der Handhabung des Apparates beeinträchtigen. Abb. 3b,

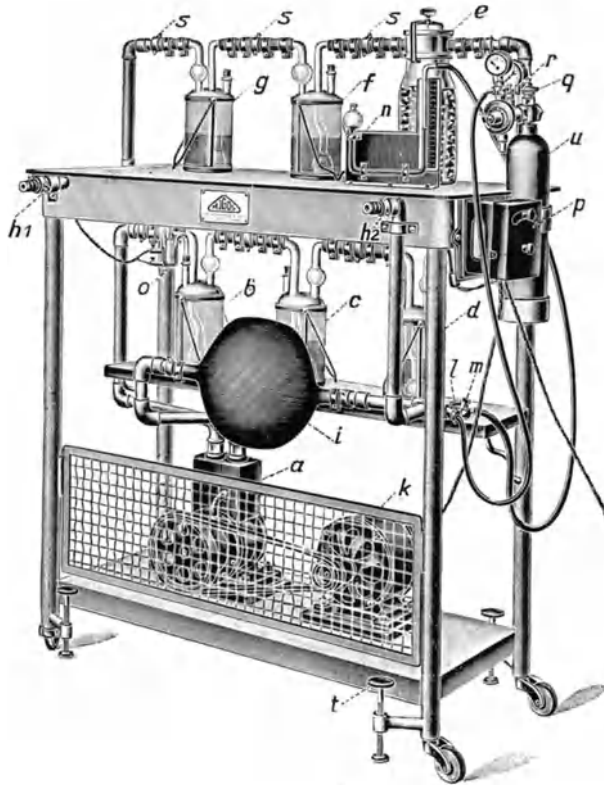


Abb. 3b. Respirationsapparat nach Benedict.

dem Katalog Respiro 102 der Firma M. J. Goldberg u. Söhne (Berlin W 9) entnommen, zeigt die Apparatur in der sehr vollkommenen Modifikation von E. A. Müller.

Der Benedictsche Apparat ist bei der Einfachheit seiner Handhabung für Ruhe- wie Arbeitsversuche in großem Umfange herangezogen worden. Bei Arbeitsversuchen ist er allerdings nur für solche Arbeitstypen geeignet, die an einen festen Ort gebunden sind. Zum raschen Anschluß mehrerer Versuche hintereinander (zur Bestimmung des Erholungsvermögens notwendig) ist der Apparat ungeeignet. Auch für sehr kurzdauernde Versuche (von  $\frac{1}{2}$  bis 2 Minuten Dauer) ist die Verwendung des Benedictschen Respirationsapparates nicht möglich.

Modifikationen (Benedict, Krogh, Knipping). Das von Benedict angegebene Prinzip ist von verschiedenen Seiten modifiziert worden, am meisten

wohl von Benedict selbst. So schlug Benedict vor, den  $O_2$ -Strom durch eine kleine Gasuhr zu leiten, statt der Wägung der Bombe erfolgt dann die einfachere Ablesung an der Gasuhr. Statt der Wägung der Bombe bzw. Ablesung an der Gasuhr kann auch ein Spirometer eingeschaltet werden, an dessen Absinken der  $O_2$ -Verbrauch meßbar ist. Das Spirometer kann auch mit einer Schreibspitze seine Bewegungen auf einem Kymographion registrieren, so daß der  $O_2$ -Verbrauch graphisch meßbar wird. Es erfolgt bei jeder Inspiration ein Absinken, bei jeder Expiration eine Hebung der Spirometerglocke, wobei Fuß- und Spitzeapunkte der Exkursionen mit jedem Atemzuge tiefer sinken. Die Spitzenpunkte werden nach Beendigung des Versuchs durch eine Gerade verbunden, deren Neigung gegen die Horizontale dann die Größe des  $O_2$ -Verbrauchs kennzeichnet. Ein Vorteil dieser Anordnung ist die ermöglichte Feststellung der Atemfrequenz und des Ventilationsvolumens (Expirationsvolumen = Summe aller Hebungen); da jedoch die Zusammensetzung der Inspirationsluft unbekannt ist — meist wird ein hochprozentiges Sauerstoffgemisch bei den geschlossenen Systemen eingeatmet —, wird man auf die erhaltenen Ventilationswerte nicht viel Wert legen können. Ein Nachteil besteht darin, daß zur exakten Fest-

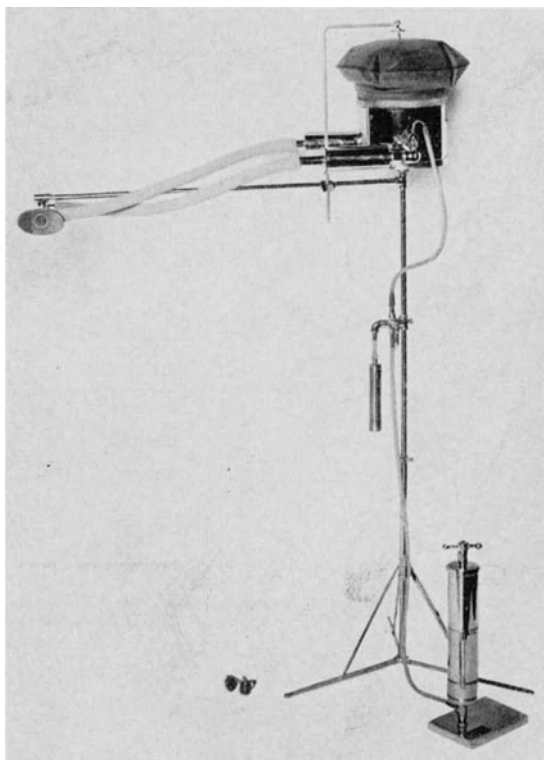


Abb. 4a. Tragbarer Respirationsapparat nach Benedict.

stellung des  $O_2$ -Verbrauchs eine „regelmäßige“ Atmung zur Voraussetzung wird. Eine regelmäßige Größe der einzelnen Atemzüge ist aber schon normalerweise, besonders im Schlaf, bei manchen Versuchspersonen nicht immer vorhanden, bei pathologischen und bei experimentell pharmakologischen Untersuchungen kann unregelmäßige Atmung für den untersuchten Zustand überhaupt charakteristisch sein (Simonson und Richter, chronische S-Vergiftung). Um bei graphischer Registrierung des  $O_2$ -Verbrauchs unter solchen Umständen verwertbare Kurven zu erhalten, müßte die Versuchsperson ihre Atmung bewußt regelmäßig gestalten, eine dem Prinzip eines Respirationsversuchs widersprechende Maßnahme.

In der graphischen Registrierung des  $O_2$ -Verbrauchs wird man demnach kaum einen prinzipiellen Fortschritt erblicken können.

In seinen neueren Modifikationen beschränkt sich Benedict auf die Messung

des  $O_2$ -Verbrauchs (s. Abb. 4 a); für die freundliche Übersendung der Photographie sind wir Herrn Prof. Benedict zu großem Dank verpflichtet.

Mittels Ventilen wird Luft aus einem Spirometer ein- und ausgeatmet (die Motorpumpe fällt hierbei fort), ein Bodensatz von Natronkalk im Spirometer fängt die Kohlensäure auf. Das Spirometer besteht aus einem Zylinder, an welchem oben eine Gummikappe befestigt ist; das Einsinken der Gummikappe zeigt den Sauerstoffverbrauch an.

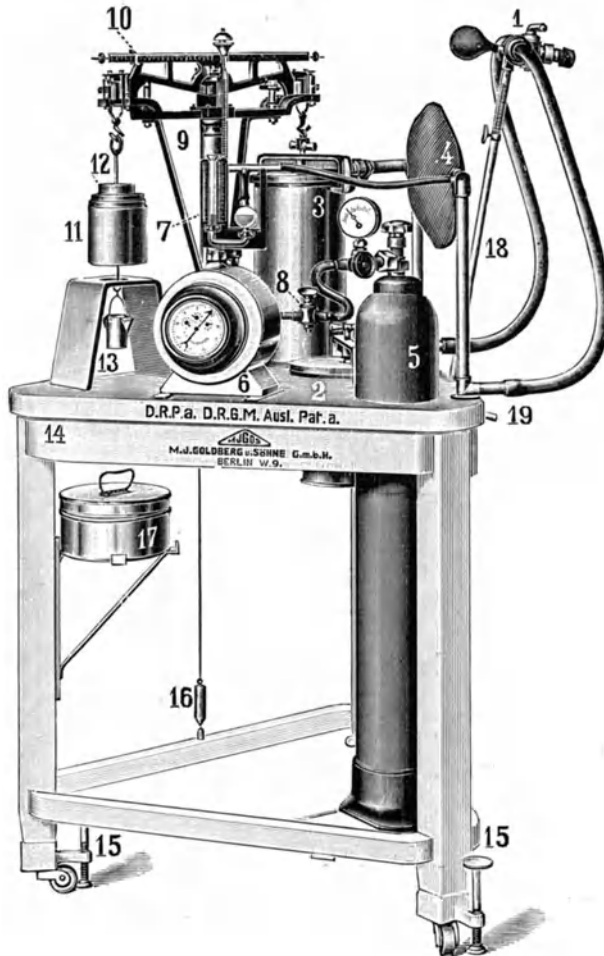


Abb. 4b. Respirationsapparat nach Lehmann - Müller.

Die Nachfüllung mit Sauerstoff geschieht mit Hilfe einer geeichten Fahrradpumpe während und nach Beendigung des Versuchs bis zu einer bestimmten Marke. Aus der Zahl der Pumpenstöße wird dann die verbrauchte Sauerstoffmenge berechnet. Ein Vorteil des Apparates ist seine Tragbarkeit, die ihn für Arbeitsversuche in größerem Umfange verwendbar macht als das große Benedictmodell. Ungeübteren Untersuchern, als es Benedict ist, dürfte es voraussichtlich schwer fallen, mit diesem vereinfachten Apparat genaue Resultate zu erhalten, jedoch erscheint er zu orientierenden Versuchen praktisch und geeignet.

Modifikationen von Herxheimer (1) und von Krogh (3) sind im Prinzip sehr ähnlich. Das Spirometer (Krogh), auf dessen Boden sich Natronkalk befindet, stellt einen länglichen Kasten dar, der an einer Schmalseite mittels eines Scharniers beweglich ist,

während die freie Schmalseite durch einen Schreibstift die Schwankungen bei Ein- und Ausatmung und den Sauerstoffverbrauch auf einem Kymographion registriert.

Um aus dem  $O_2$ -Verbrauch den Energieumsatz zu berechnen, wird ein R. Q. von 0,8 angenommen; da der calorische Wert des Sauerstoffs (s. Tab. 5 S. 394) recht konstant ist, werden die errechneten Calorienwerte tatsächlich keine größeren Fehler aufweisen. Um den R. Q. 0,8 zu erreichen, wird einige Tage vorher eine entsprechende Kost gegeben.

Eine Modifikation bezüglich der  $CO_2$ -Bestimmung gab Knipping (1) an; die  $CO_2$  wird in KOH absorbiert, nach Versuchsbeendigung durch Schwefelsäure ausgetrieben und volumetrisch gemessen. Da durch Bindung der  $CO_2$  an die Kalilauge deren spezifisches Gewicht erhöht wird, kann man die  $CO_2$  auch aräometrisch bestimmen. Ein prinzipieller Vorteil der Bestimmung der Kohlensäure nach beiden Knippingschen Verfahren gegenüber dem ursprünglichen von Benedict scheint nicht zu bestehen.

Kompliziertere Apparate von Dusser de Barenne und Bauer und von Helmreich und Wagner ermöglichen die graphische Registrierung der  $CO_2$ -Abgabe wie des  $O_2$ -Verbrauchs; da die Vorteile gegenüber dem teuren Anschaffungspreis keine ausschlaggebende Rolle spielen, dürfte voraussichtlich eine allgemeinere Verwendung dieser Systeme nicht Platz greifen; es sei deshalb hier auf eine Beschreibung verzichtet und auf die Originalliteratur hingewiesen.

Dagegen ist neuerdings von G. Lehmann und E. A. Müller eine Modifikation des Benedict ausgearbeitet worden (Hersteller: M. J. Goldberg & Söhne, Berlin W 9), der die gewichtsanalytische Bestimmung der Kohlensäure bedeutend erleichtert. Die Wage (Abb. 4b, 10) ist mit dem Apparat selbst verbunden, so daß das zeitraubende An- und Abmontieren der Natronkalktürme (3) fortfällt. Zudem ist gegenüber dem ursprünglichen Benedict-Apparat mit dieser Modifikation eine bedeutende Preisreduktion erzielt (von 2700 M. auf 1000 M.). Allerdings ist die Verwendungsmöglichkeit dieses Apparates beschränkt, für Arbeitsversuche ist er, wegen zu starker Druckerhöhung im System, nicht anwendbar. Siehe Abb. 4b, entnommen dem Katalog Respiro 103 von M. J. Goldberg & Söhne, Berlin.

**β) Offene Systeme.** Apparat nach Zuntz-Geppert. Die von Zuntz-Geppert angegebene Apparatur stellt eine Vervollkommnung des Speckschen Respirationsapparates dar; statt der von Speck verwandten Spirometer wird eine Gasuhr benutzt, und statt der Analyse der Spirometerluft wird ein Teilstrom aus dem durch die Gasuhr tretenden Hauptstrom entnommen und analysiert (s. Abb. 5).

Die Entnahme des Teilstroms mit der Menge des Hauptstroms wird dadurch aliquot bewirkt, daß die Entnahmepipette (a) durch Schlauchleitung (b) in ein Niveaugefäß mündet (c); die Sperrflüssigkeit besteht aus angesäuertem Wasser. Das Niveaugefäß ist

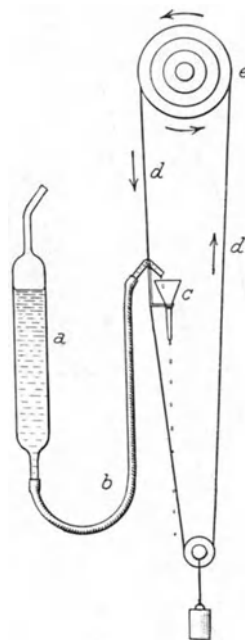


Abb. 5. Vorrichtung zur aliquoten Entnahme von Teilströmen nach Zuntz-Geppert.

durch eine unendliche Schnur (d) mit einer auf der Achse der Gasuhr befestigten Stufenscheibe (e) verbunden; die verschiedenen Scheiben gestatten eine wählbare Übertragung und verschiedene Größe des entnommenen Teilstroms; die Senkung des Niveaugefäßes und demnach auch die Menge der in die Entnahmepipette eingesaugten Luft ist proportional der Geschwindigkeit des Gasuhrmlaufs und damit der Ventilationsgröße. (Dieses Prinzip ist auch von E. Grafe für seine Respirationskammer übernommen worden, mit dem Unterschiede, daß als Sperrflüssigkeit Quecksilber genommen wird.) Eine Beeinträchtigung der proportionalen Entnahme wird durch die Reibung des Wassers in den Schläuchen, besonders natürlich bei Arbeitsversuchen, bei denen die Durchströmungsgeschwindigkeit erhöht ist, verursacht. Man muß deshalb den Durchmesser der Schlauchleitung möglichst groß und ihre Länge möglichst klein wählen. Es ist von Vorteil, die Entnahme nicht in die Meßröhre der Analysenwanne, wie ursprünglich von Zuntz angegeben, sondern in einen Sammelrezipienten erfolgen zu lassen, weil dieser eine größere Willkür in der Festsetzung der Versuchsdauer gestattet. Ein Rezipient, der Versuche von einer Minute Dauer an und den unmittelbaren Anschluß mehrerer Versuche hintereinander ermöglicht, ist von Simonson (3) angegeben worden.

Das Prinzip dieses Rezipienten besteht darin, daß entlang der etwa 1 m betragenden Fallstrecke des Niveaugefäßes Röhren von verschiedener Länge und Weite in verschiedenen Höhen angeordnet sind (Hersteller: M. J. Goldberg & Söhne, Berlin W 9).

Es wird weiter vorgeschlagen, daß statt der Analysenwanne von Zuntz-Geppert der Analysenapparat nach Haldane benutzt wird.



Abb. 6a. System Douglas-Haldane.

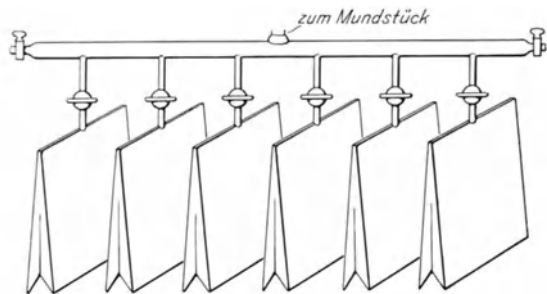


Abb. 6b. System nach Douglas-Haldane.

Hierdurch wird eine Beschleunigung der Versuche und eine beträchtliche Preisreduktion ermöglicht. In einer derartigen Kombination — Gasuhr nach Zuntz-Geppert, Rezipient nach Simonson, Analysenapparat nach Haldane — erscheint das System nach Zuntz-Geppert dem System Douglas-Haldane (s. u.) ungefähr ebenbürtig.

D'Almeida (1) macht den Vorschlag, vor dem Rohransatz, aus welchem die Entnahme des Teilstroms erfolgt, einen kleinen Gummisack zur Durchmischung der Atemluft anzubringen. Die Expirationsluft schwankt in ihrem Gehalt an  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$ , indem der  $\text{CO}_2$ -Gehalt vom Anfang bis zum Ende einer Expiration zunimmt, der  $\text{O}_2$ -Gehalt abnimmt. Durch die Durchmischung soll dieser Fehler ausgeglichen werden.

Für Marschversuche hat Zuntz eine Modifikation angegeben, die in der Verwendung einer trockenen Gasuhr, die auf dem Rücken der Versuchsperson



transportabel ist, besteht. Diese Modifikation erscheint auch für Untersuchung mancher Typen industrieller Arbeit geeignet.

System nach Douglas-Haldane. Das System nach Douglas-Haldane hat, mit Recht, in den letzten Jahren eine immer größer werdende Verbreitung gefunden. Es stellt eine Weiterentwicklung eines von Lavoisier zuerst angegebenen, später von Tissot vervollkommenen Verfahrens dar. Die Versuchsperson atmet die Expirationsluft durch ein Ventil direkt in große Gummisäcke hinein, die eventuell auf dem Rücken getragen werden können (s. Abb. 6a, entnommen Katalog Respiro 102 von M. J. Goldberg & Söhne<sup>1</sup>). Nach Beendigung des Versuchs wird die Menge der in den Sack hinein geatmeten Luft in einer (kleineren) Gasuhr gemessen und aus dem Sacke zur Analyse nach Haldane mittels eines Hg-Rezipienten eine Luftprobe entnommen. Für Arbeitsversuche und zur Bestimmung des Erholungsvermögens ist das System bestgeeignet, ein Nachteil besteht nur darin, daß selbst große Säcke (von 200 und mehr Liter Inhalt) in relativ kurzer Zeit vollgeatmet sind, wodurch die Versuchszeit stark eingeschränkt wird. Zum unmittelbaren Anschluß mehrerer Versuche aneinander werden nach einem Vorschlag Haldanes eine Anzahl Säcke an eine gemeinsame Rohrleitung angeschlossen und können durch Hähne sukzessive geöffnet werden (s. Abb. 6b, entnommen der Arbeit von Hill, Long und Lupton, Proc. of the roy. soc. of med. Vol. 97, p. 84. 1924). Durch die notwendige Anschaffung einer Reihe größerer Säcke kommt dann allerdings die Apparatur relativ teuer. Der Vorteil der Transportabilität geht freilich bei der letztgenannten Anordnung verloren.

Aus dem Hillschen Laboratorium ist von Furusawa (1) neuerdings ein Spirometerapparat beschrieben worden, der eine Vervollkommnung des alten Speckschen Respirationsapparates darstellt.

Es wird in ein großes Spirometer von 700 l Inhalt hineingeatmet; die Zunahme der Füllung wird von 10 zu 10 l auf einer Trommel elektrisch zusammen mit der Zeit registriert. Für Durchmischung der Luft sorgt ein im Innern des Spirometers angebrachter Ventilator. Am Deckel des Spirometers befinden sich evakuierte Entnahmegefäße. Der Zeitpunkt der Probeentnahme wird gleichfalls elektrisch auf der Trommel registriert. Es wird hier also auch auf Transportabilität verzichtet; gegenüber dem am Rohrgestell nach Haldane montierten Douglassäcken ist ein wesentlicher Vorteil nicht vorhanden; die Bestimmung der Ventilationsgröße ist wohl etwas bequemer, aber wohl auch weniger genau. Da die Anschaffung einer Reihe von Douglassäcken fortfällt, ist mit dem Apparat nach Furusawa wahrscheinlich eine, wenn wohl auch nicht bedeutende, Preisreduktion verbunden.

System nach Simonson. Das System nach Simonson besteht in einer Verbindung des Zuntz-Geppertschen Prinzips mit dem von Douglas-Haldane. Die Konstruktion des Apparates war ermöglicht durch ein Verfahren zur Entnahme aliquoter Teilströme, welches von den Askaniawerken ausgearbeitet wurde und bereits zu technischen Zwecken Verwendung gefunden hat.

Herrscht in einem gasgefüllten System ein bestimmter Druck, so ist die Ausfließgeschwindigkeit aus einer Öffnung dieses Gefäßes dem Querschnitt der Öffnung und der Druckdifferenz zwischen dem äußeren Luftdruck und dem Druck im Gefäße proportional. Sind zwei oder mehrere Öffnungen vorhanden, so ist, da auf alle die gleiche Druckdifferenz wirksam ist, die Ausflußmenge durch den Querschnitt der betreffenden Ausflußöffnungen gegeben. Dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten natürlich auch für strömende Gase, es ist

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung der Druckstöcke zu Abb. 3b, 4b und 6a sagen wir der Firma M. J. Goldberg & Söhne unseren verbindlichsten Dank.

dann der Druck in einem Rohr der Strömungsgeschwindigkeit proportional. Strömt nun ein Gas durch ein Rohr, so können durch Anbringung eines Staurandes mit großer Öffnung in Richtung des Hauptstroms und eines oder mehrerer solcher in senkrechter Richtung zum Hauptstrom ein oder mehrere Teilströme jeder beliebigen Größe entnommen werden.

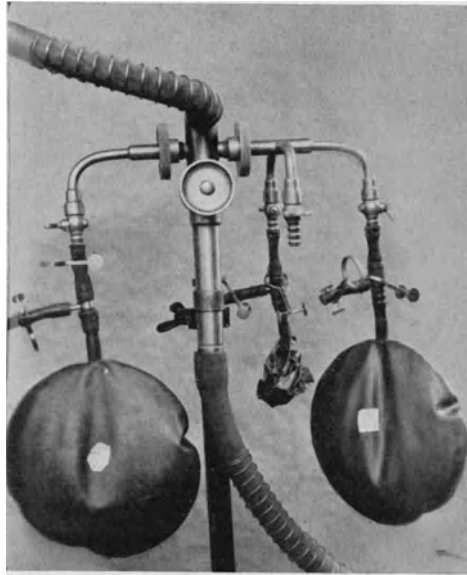


Abb. 7a. Respirationsapparat nach Simonson. Teilungsstück.

Die Abweichungen von der Aliquozität bei der Entnahme der Teilströme sind bei konstanter Strömungsgeschwindigkeit maximal 1%, bei wechselndem Druck etwas größer, fallen aber noch vollkommen in die Fehlergrenze von Respirationsversuchen.

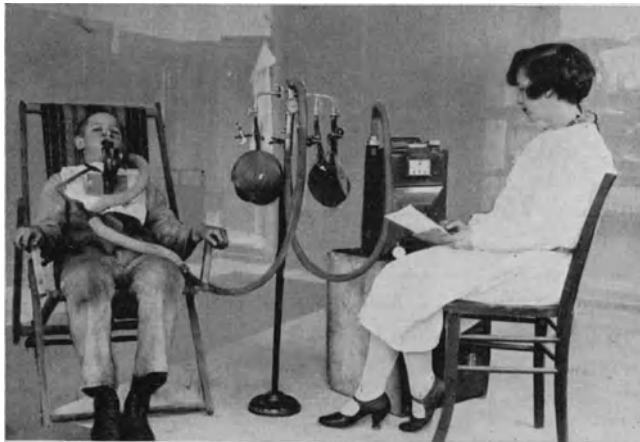


Abb. 7b. Respirationsapparat nach Simonson. Gesamtanordnung.

Die Ausgestaltung des Teilungsstückes, in welchem die Teilung in Haupt- und Teilströme vor sich geht, ist aus Abb. 7a ersichtlich. Die Teilströme gelangen durch capillare Metallröhrchen (durch Hähne einzeln verschließbar) in kleine Gummisäcke, die im evakuierten Zustande an den Ansatzstücken befestigt werden. Während des Versuchs füllen

sie sich mit einem aliquoten Teile der Expirationsluft und werden nach Versuchsbeendigung im Analysenapparat nach Haldane untersucht. Der Inhalt der kleinen Gummisäcke beträgt 1000 ccm. Das Teilungsstück, welches in beigegebenen Abb. 7a und b an einem Stativ befestigt ist, kann auch auf dem Rücken transportiert werden. Der Hauptstrom wird zu einer Gasuhr (trockener Präzisionsgasmesser der Askania-Werke) weitergeleitet. Die Gummisäcke lassen sich während des Versuchs leicht auswechseln. Durch Mitgabe verschiedener Stauränder kann die Größe des Teilstroms in weitesten Grenzen (von  $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{4000}$ ) willkürlich gewählt werden, sie richtet sich nach der Versuchszeit und der voraussichtlichen Ventilationsgröße. Auch die gleichzeitige Entnahme zweier verschiedener Teilströme ist durch die Apparatur ermöglicht. Die Gesamtanordnung der Apparatur ist aus Abb. 7b ersichtlich.

Der Apparat hat folgende Vorteile: Unmittelbaren Anschluß mehrerer Versuche aneinander, Versuchszeiten von der Dauer von  $\frac{1}{4}$  Minute bis zu mehreren Stunden, Transportabilität, Entnahmen einzelner Stichproben während eines längere Zeit durchgeführten „Haupt“-Versuchs, Preisreduktion (Preis der Apparatur 560 M., Hersteller: Askania-Werke, Berlin-Friedenau).

### c) Akzessorische Bestandteile von Respirationsapparaten.

Die Einschränkung der Versuchsdauer bei den Apparaten mit Mundatmung ist meist dadurch gegeben, daß die Mundatmung und besonders der Druck der Nasenklemmen lästig empfunden wird. Zuntz und Schumburg, Durig u. a. haben freilich in Selbstversuchen bewiesen, daß die Unbequemlichkeiten auch längere Zeit zu ertragen sind, jedoch gilt dies sicher nicht für alle, besonders für ungeübtere Versuchspersonen. So wird von verschiedenen Seiten für die Einführung von Gasmasken, besonders der französischen Armee-Gasmaske zu Respirationsversuchen eingetreten. Da durch die Gasmaske der tote Raum vergrößert wird und eine sichere Abdichtung schwierig erscheint, wird man sich vorerst noch mit gut sitzenden Mundstücken weiter behelfen.

Ein neues Ventil gab Brough an, welches nach den Erfahrungen des Instituts für Arbeitsphysiologie (Berlin) und des Verfassers als das Beste geeignete auf diesem Gebiete empfohlen werden kann. (Die Beschreibung anderer Ventile wird deshalb hier übergangen.)

Das Ventil (s. Abb. 8a und 8b) besteht aus einer dünnen, kranzförmig durchlocherten Gummimembran (g), die am Rande (R) eines Metallringes (m) mittels eines 1 mm hohen Flansches (fl) befestigt ist. Der Metallring besitzt einen inneren Durchmesser von 21 mm, auf welchem die Gummimembran in ihrem undurchlässigen Teil aufliegt. Die mit der Gummimembran armierten Metallscheiben werden durch Gewinde mit entsprechenden Ansatzstücken am zylindrischen Mittelteil des Ventils befestigt.

Ein derartiges Ventil schließt sicher auch bei geringen Drucken und bietet andererseits auch bei größter Ventilation keinen störenden Widerstand.

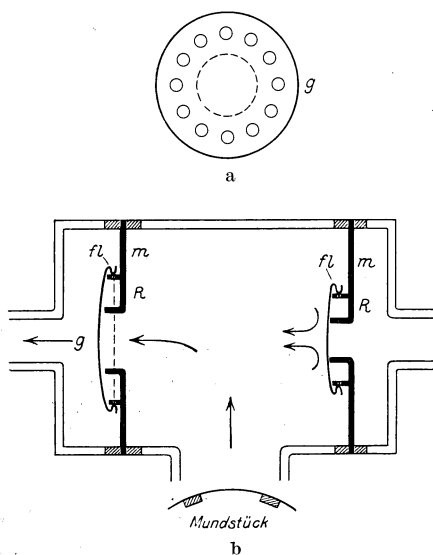


Abb. 8a und b. Ventil nach Brough.

In folgender Tabelle (7) sind die heute gebräuchlichen Respirationsapparate hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit nebeneinander aufgestellt.

Tabelle 7.

Apparat	Art des Apparates	Brauchbarkeit für eine Versuchsdauer von					Unmittelbarer Anschluß mehrerer Versuche	Transportabilität	Bestimmung des Ventilationsvolumen	Bemerkungen	Preis etwa Mark
		mehreren Stunden		10-120'	1/4-3'						
		über 4	bis 4								
Reignault-Reiset .	Kammer	+	±	—	—	—	—	—	—	—	
Pettenkofer . . .	„	+	±	—	—	—	—	—	nur CO <sub>2</sub>	—	
Krogh, Grafe . . .	„	+	+	—	—	—	—	—	—	5000 bis 6000	
Benedict . . . . .	Apparat mit Mundatmung geschl.	—	—	+	—	—	—	±	(mit Spirometer)	2700	
Benedict . . . . .	„	—	—	+	±	—	+	—	nur O <sub>2</sub>	—	
Krogh . . . . .	„	—	—	+	±	—	—	±	nur O <sub>2</sub>	500	
Knipping . . . . .	„	—	—	—	—	—	—	±	—	1600	
Lehmann-Müller .	„	—	—	+	—	+	—	±	nur für Ruheversuche	985	
Zuntz-Geppert I .	offen	—	—	+	—	±	—	+	nasse Gasuhr	1600	
Zuntz-Geppert I .	„	—	—	+	±	+	—	+	nasse Gasuhr mit Rezipient nach Simonson und Haldane	1450	
Zuntz-Geppert II	„	—	+	+	—	—	+	+	trockene Gasuhr	1500	
Douglas-Haldane .	„	—	—	±	+	+	+	+	bei 6 Säcken und Röhrengestell	1100	
Furusawa . . . . .	„	—	—	±	±	+	—	+	—	—	
Simonson . . . . .	„	—	±	+	+	+	+	+	—	560	

(Anmerkung. Der hohe Preis der Apparatur nach Zuntz-Geppert ist durch die ungerechtfertigte Höhe des Preises der Elsterschen Gasuhr — 1100 bis 1200 Mark — bedingt.) Das Arbeiten selbst stellt sich bei den geschlossenen Systemen teurer als bei den offenen, weil künstlicher Sauerstoff in größeren Mengen benötigt wird.

## II. Allgemeine Versuchsmethodik.

### 1. Zur Berechnung von Respirationsversuchen.

Auf Einzelheiten der Berechnung von Respirationsversuchen kann hier nicht eingegangen werden, es wird auf die zusammenfassenden Darstellungen im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Abderhalden) von Benedict, Müller u. a. und auf die Monographie von Klein und Steuber hingewiesen.

Beim Benedictschen Respirationsapparat ist die Berechnung sehr einfach, da CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> durch Wägung bestimmt werden; es ist dann nur eine Umrechnung auf das Volumen bei 0 Grad C und 760 mm Druck erforderlich. Bei volumetrischer Bestimmung des O<sub>2</sub> ist Umrechnung auf 0 Grad C, 760 mm Druck und Trockenheit erforderlich. Bei Verwendung der Kommerellschen Nomogramme ist die Berechnung eines Versuches in 1/2—1 Minute durchzuführen.

Bei den offenen Systemen wird die prozentische Zunahme an  $\text{CO}_2$  in der Expirationsluft und die prozentische Abnahme des  $\text{O}_2$  (= Zunahme des  $\text{O}_2$ -Defizits) gegenüber der Inspirationsluft mit dem auf 0 Grad C, 760 mm Druck und Trockenheit reduzierten Ventilationsvolumen multipliziert.

Hierbei ist eine Umrechnung auf das Inspirationsvolumen notwendig. Dies geschieht auf Grund der Tatsache, daß sich der Stickstoff der atmosphärischen Luft am Gaswechsel nicht beteiligt. Es ist dann:

$$\text{N}_2 (\text{Inspirationsluft}) / \text{N}_2 (\text{Expirationsluft}) = \text{Expirationsvolumen} / \text{Inspirationsvolumen}.$$

Zur Vereinfachung dieser Rechnung hat Simonson (1) Tabellen mitgeteilt, in welchen die zu den durch die Gasanalyse gefundenen  $\text{N}_2$ -Prozentwerten der Expirationsluft gleich die zugehörigen  $\text{O}_2$ -Werte ersichtlich sind, von denen dann die in der Analyse gefundenen  $\text{O}_2$ -Werte abgezogen werden. Auf diese Weise wird das  $\text{O}_2$ -Defizit durch Subtraktion direkt ermittelt.

Nach Berechnung des  $\text{O}_2$ -Verbrauchs und der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung zieht man von den gefundenen Gesamtwerten den aus dem Harn-N berechneten Eiweißanteil ab, der Rest- $\text{O}_2$ -Verbrauch wird mit dem für den Rest-R. Q. gültigen calorischen Wert multipliziert, zu dem dann die auf Verbrauch des Eiweißes entfallenden Calorien wieder addiert werden. Da der Anteil des Eiweißes am Umsatz nur 10—15% beträgt und sich der calorische Wert des Sauerstoffs bei Verbrennung der verschiedenen Nährstoffe nur wenig unterscheidet, wird man bei mittleren R. Q. keinen zu beachtenden Fehler machen, wenn der Eiweißanteil als solcher bei der Berechnung des Umsatzes in Calorien vernachlässigt wird. Kommerell hat nach diesem angenäherten Verfahren sowohl für geschlossene wie offene Systeme Nomogramme ausgearbeitet, die die Berechnung von Respirationsversuchen erleichtern (Hersteller: M. J. Goldberg & Söhne, Berlin W 9). Eine Berechnung des Calorienverbrauchs aus dem Sauerstoffverbrauch allein wird man, bei mittleren R. Q., gleichfalls ohne gröbere Fehler machen können; dagegen erscheint hierzu die Verwendung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung ungeeignet. Einmal schwankt der calorische Wert der Kohlensäure bei der Verbrennung der verschiedenen Nährstoffe in viel weiteren Grenzen als der des Sauerstoffs, besonders aber ist in kurzdauernden Versuchen bei Apparaten mit Mundatmung die genaue Bestimmung der  $\text{CO}_2$  viel schwieriger als die des  $\text{O}_2$ . Während der Körper  $\text{O}_2$  nicht speichern kann, besitzt er große Depots an  $\text{CO}_2$  im Blute, im Gewebe und der Alveolarluft. Aus diesen Depots kann während kurzer Versuche eine beträchtliche Menge  $\text{CO}_2$  abgegeben werden, bisweilen findet auch Speicherung von  $\text{CO}_2$  statt. Sorgfältige Kontrolle der Atmung vor Beginn des Respirationsversuches ist daher notwendig; der Versuch soll erst dann begonnen werden, wenn sich die Ventilationsgröße nicht mehr ändert. Versuchen von Waller und de Decker, die in größerem Maßstabe neuerdings zur Bestimmung des Energieverbrauchs ausschließlich die  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung ermitteln, wird man nur allgemein orientierenden Charakter anerkennen können. In längeren Kammerversuchen spielt der  $\text{CO}_2$ -Fehler nur eine geringe Rolle, da die Atmung ja hier in keiner Weise behindert ist und etwaige Schwankungen des  $\text{CO}_2$ -Gehalts im Körper sich im Laufe derart ausgedehnter Versuchszeiten wieder ausgleichen. Die Bestimmung der Kohlensäure in Kammerversuchen kann daher als sehr genau angesehen werden; eine Berechnung des Energieverbrauchs in Calorien erscheint indessen ohne gleichzeitige Bestimmung des  $\text{O}_2$  ungenau, da nicht bekannt ist, in welchen Mengen Fette und Kohlenhydrate verbrennen.

Bei der Berechnung von Arbeitsversuchen, besonders solchen von kurzer Dauer und beträchtlicherem Ausmaß, darf der R. Q. nicht als Grundlage zur Berechnung der Calorien benutzt werden; der bei der Arbeit gefundene R. Q. stellt, worauf an späterer Stelle noch eingegangen wird, nicht einen Verbrennungs-R. Q. dar, sondern nur einen „scheinbaren“, wie er sich durch die Vorgänge der CO<sub>2</sub>-Austreibung und -Speicherung während und nach der Arbeit gestaltet. Um dennoch den Arbeitsumsatz in Calorien angeben zu können, wie es z. B. für die Berechnung des Wirkungsgrades unerlässlich ist, muß man — nach einem Vorschlag von Simonson (3) — den für die Arbeit entfallenden O<sub>2</sub>-Verbrauch (Gesamtsauerstoffverbrauch minus Ruhesauerstoffverbrauch) mit dem für den R. Q. = 1,0 gültigen calorischen Werte (= 5,057) multiplizieren. Durch Versuche von Hill, Long und Lupton und Furusawa, die unabhängig und ungefähr gleichzeitig Simonson bestätigen und erweitern konnte, ist festgestellt, daß bei kurzen Arbeitsversuchen nur Kohlenhydrate verbraucht werden (s. S. 509).

Bei der spezifisch dynamischen Wirkung nach Einfuhr von Kohlenhydraten steigt der R. Q. bisweilen über 1,0. Auch in diesem Falle kann man nach Anderson den calorischen Wert 5,057 zur Berechnung anwenden.

Auf die Berechnung der spezifisch-dynamischen Wirkung wird an späterer Stelle (siehe S. 466) noch eingegangen, da die Art der Berechnung mit der Auffassung der spezifisch-dynamischen Wirkung verknüpft ist.

## 2. Allgemeine Versuchsanordnung.

Unter Grundumsatz (G.U.) wird der Energieverbrauch bei absoluter (nach Johansson „vorsätzlicher“) Körperruhe verstanden. Zur Innenhaltung dieser Bedingungen muß die letzte, eiweißarme Mahlzeit 12—14 Stunden vor Versuchsbeginn zurückliegen (auf Grund der Versuche von Magnus-Levy). Zur Ausschaltung und Vermeidung überflüssiger Bewegungen ist oft einige Übung erforderlich. Benedict untersuchte neuerdings systematisch den Einfluß kleiner Bewegungen auf die Höhe des Umsatzes; er fand, daß einmaliges Heben pro Minute des unbelasteten Armes ohne Einfluß auf die Höhe des Grundumsatzes ist, daß dagegen 15maliges Heben pro Minute deutliche Erhöhung hervorruft. Diese kleinen Bewegungen und auftretenden Spannungen sind es auch, die bei den länger dauernden Kammerversuchen zu höheren Durchschnittswerten führen als bei kurzdauernden Versuchen bei Apparaten mit Mundatmung.

Auch die Differenzen zwischen Tages- und Nachtversuchen gehören hierher, wie der Befund Johanssons, der bei gewöhnlicher Bettruhe eine CO<sub>2</sub>-Ausscheidung von 24,94 g pro Stunde, bei absoluter Körperruhe eine solche von 20,72 g fand. Für das Gelingen eines Respirationsversuches ist es aber viel wesentlicher, daß der Einfluß vorangegangener Muskelarbeit, besonders des Weges zur Untersuchungsstelle, ausgeschaltet wird. Benedict und Crofts untersuchten, ob längere Bettruhe Vorbedingung für die exakte Bestimmung des Grundumsatzes ist. Sie untersuchten die Versuchspersonen vor dem Aufstehen, ließen sie dann baden, anziehen, 10 Minuten bei niedriger Temperatur (—11 Grad C) spazieren gehen, eine halbe Stunde hinlegen und fanden, daß die halbstündige Erholungszeit vollauf ausreichte, um den Grundumsatz wieder das normale Ruhenniveau erreichen zu lassen. Meist wird eine Stunde ruhiger

Rückenlage durchaus genügen, um den Einfluß vorangegangener Muskelarbeit, vorausgesetzt, daß diese nicht exzessiv groß war, auszuschalten; am sichersten geht man, wenn man bei systematischen Untersuchungsreihen an jeder der Versuchspersonen den Zeitpunkt der beendeten Erholung, wie er sich aus den wechselnden Wegeverhältnissen, individueller Veranlagung usw. ergibt, feststellt.

Ein Einfluß der Tageszeit auf die Höhe des Grundumsatzes besteht nicht (Magnus-Levy, Benedict und Carpenter), meist jedoch wird man die Respirationsversuche morgens (nüchtern) anstellen. Die Temperatur soll, bei Untersuchung im bekleideten Zustande, 18—20 Grad C betragen; der Befund von Lefèvre, nach dem der Grundumsatz im Wasserbade von 36 Grad C am niedrigsten sein soll, ist von Benedict nachgeprüft worden und konnte nicht bestätigt werden. Von Delcourt-Bernard und Mayer ist angegeben, daß der niedrigste Wert für den Grundumsatz nicht in Rückenlage, sondern in der gewöhnlichen Schlafstellung erhalten werde (meist Seitenlage). Da von verschiedenen Untersuchern (s. S. 540) der Unterschied in der Höhe des Umsatzes selbst zwischen schlaffem Stehen und Liegen zu 5—10%, bisweilen überhaupt nicht meßbar gefunden wurde, andererseits die Fehlergrenze des einzelnen Respirationsversuches etwa 2% beträgt, wird man aus derartigen Angaben keine Konsequenzen gegenüber der altbewährten Methodik zu ziehen haben.

## C. Physiologie des Umsatzes bei Körperruhe.

### I. Allgemeines.

Bei Behandlung des Energieumsatzes wird die Energetik des ruhenden, des stoffansetzenden und des äußere Arbeit verrichtenden Organismus unterschieden. Eine derartige Trennung ist aber nicht streng durchzuführen, da die zugrunde liegenden Stoffwechselvorgänge sich auf das engste berühren. Gleichwohl soll eine derartige Trennung noch durchgeführt werden, weil die Fragestellungen, obwohl die zugrunde liegenden Prozesse ähnliche oder sogar identische sind, sich doch unterscheiden. Manche Probleme des Ruheumsatzes und der allgemeinen Energetik sind bereits in der historischen Übersicht behandelt worden, auf die hier hingewiesen wird.

Unter Ruheumsatz (Grundumsatz — G,U. — nach Magnus-Levy, Erhaltungsumsatz, basal metabolisme) wird die Summe aller physikalischen und chemischen Vorgänge verstanden, die sich beim ruhenden, keine Arbeit abgebenden oder chemische potentielle Energie aufnehmenden Organismus abspielen, also die Prozesse, die zur Aufrechterhaltung des Lebens im engeren Sinne dienen.

#### 1. Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe am Umsatz.

Beim tierischen Organismus erfolgt die Zufuhr nutzbarer Energie lediglich in Form chemischer potentieller Energie mit der Nahrung. Die Beteiligung der einzelnen Nahrungsstoffe am Umsatz ist je nach Art der Ernährung und des Ernährungszustandes verschieden, bei kohlenhydratreicher Ernährung verbrennen vorwiegend Kohlenhydrate, bei fettreicher und im Hunger vorwiegend Fett. Ein Gesamt-R.Q. von 0,97 entspricht — abgesehen vom Eiweißanteil — der ausschließlichen Verbrennung von Kohlenhydraten, ein R.Q. von 0,73 der

ausschließlichen Verbrennung von Fett. Bei dem zumeist gefundenen Ruhe-R. Q. von 0,80 würde das Verhältnis von Kohlenhydrat/Fett (in Gramm Substanz) = 1,14/1 sein. Es würden also bei den als normal zu bezeichnenden Verhältnissen etwa gleiche Mengen Fette und Kohlenhydrate verbrennen, d. h. aus der Verbrennung von Fetten werden etwa  $\frac{2}{3}$  der gesamten Wärmeproduktion bestritten. Die Beteiligung des Eiweißes am Stoffwechsel (als Energieäquivalent) beträgt 10—15%, so daß wir für den Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe an der Wärmeproduktion folgende Proportion haben: Fett : Kohlenhydrate : Eiweiß = 60 : 30 : 10.

Die Beteiligung des Eiweiß am Umsatz wird aus dem N-Gehalt des Harns und Kotes berechnet, wobei wir uns auf die Angabe von Pettenkofer und Voit beziehen, nach der sämtlicher N des zersetzten Fleisches im Harn und Kot erscheint. Die Menge des ausgeschiedenen N ist von der Menge des Fleisches in der Nahrung und vom Ernährungszustand abhängig und kann durch Fette und besonders durch Kohlenhydrate eingeschränkt werden, so daß es gelingt, N-Gleichgewicht bei geringerem N-Umsatz als im Hunger zu erzielen (s. oben S. 390).

Die beim N-Minimum ausgeschiedene N-Menge (l. c. S. 390) wird von Rubner als „Abnutzungsquote“ bezeichnet. Gegen diese Deutung sind Einwände von Fr. Müller (1) erhoben worden. Müller untersuchte die N-Ausscheidung bei pathologischen Zuständen, die mit nachweisbarer Einschmelzung einhergehen, z. B. bei Leukämie, perniziöser Anämie, Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie und pneumonischem Exsudat. Müller fand bei diesen Zuständen ein niedriges N-Minimum, z. B. bei Röntgenbestrahlung der leukämischen Milz unter rascher Verkleinerung derselben ein sehr niedriges N-Minimum von 2,73 g pro Tag. Die Harnsäure, welche Müller als das Endprodukt der zugrunde gehenden Zellkerne betrachtet, wird hierbei aber vermehrt ausgeschieden, so daß das Verhältnis von Harnsäure-N/Gesamt-N im Harn beim Eiweißminimum, welches bei gesunden Menschen 2,5% beträgt, bei Leukämie und Pneumonie auf 4—13% steigt. Auf Grund dieser Befunde glaubt Müller, daß die Harnsäure eher ein Maß des Eiweißumsatzes sei als die Menge des ausgeschiedenen N und daß das N-Minimum nicht ein Ausdruck der Zellabnutzung, sondern ein Ausdruck des Bedarfs an N-haltiger Substanz zur Aufrechterhaltung des Lebens ist. Hieran knüpft sich die interessante Frage, inwieweit bei den beobachteten Zuständen von Organ- und Zelleinschmelzung die eingeschmolzenen Teile in physiologischem Sinne überhaupt zersetzt worden sind, und eine sorgfältige Bilanz-Untersuchung (N-, S-, P- und C-Bilanzen) bei den fraglichen Zuständen wäre eine lohnende und dankbare Aufgabe.

## 2. Umwandlung chemischer Energie.

Beim ruhenden Organismus wird die gesamte umgesetzte Energie als Wärme abgegeben, wenn man von den geringfügigen Beträgen des Brennwertes von Harn und Kot absieht. Die Umwandlung der Energie in Wärme erfolgt auf recht verschiedene Weise. Ein Teil der Wärme entsteht aus rein chemischen resp. physikalisch-chemischen Prozessen. Als Wesen der Arbeitsbereitschaft der Zellen muß das Bestehen von Spannkraften chemischer oder physikalisch-chemischer Natur (Ungleichgewichte) angenommen werden, die sich bei der Arbeit ausgleichen. (Es ist das große Verdienst von Hill und von Meyerhof, uns an der Muskelcontraction das erste Beispiel einer derartigen Energietransformation gezeigt zu haben.) In Analogie zu den Vorgängen beim Muskel wird



man wohl annehmen können, daß auch im allgemeinen die Schaffung von Ungleichgewichten auf Kosten des oxydativen Abbaus von Nährmaterial geschieht. Wärme entsteht einmal bei der Schaffung der Ungleichgewichte als Folge der sich dabei abspielenden chemischen Umsetzungen (meist wohl — wie beim Muskel — nach Art einer gekoppelten Reaktion); dann entsteht Wärme auch beim Ausgleich dieser Ungleichgewichte, ebenfalls als irreversibler Anteil der sich hierbei abspielenden chemischen Prozesse. Die aus diesen mannigfachen Vorgängen resultierende Wärme faßt Oppenheimer als „primäre Wärme“ zusammen. Im ruhenden Organismus wird auch die bereits geleistete Arbeit, gleich ob kinetischer (Herz, Atmung) oder osmotischer (Drüsen) Natur, sekundär durch Reibung in Wärme übergeführt, und die derart entstehende Wärme bezeichnet Oppenheimer als „sekundäre“.

Eine der bei der Umformung der Energie bestehenden Grundfragen ist es auch, ob bei der Assimilation körperfremden Materials zu körpereigener, lebender Substanz ein Potentialhub eintritt. Diese Frage wurde von Bohr und Hasselbalch am Hühnerrei, von Meyerhof (1) am Seeigeli untersucht. Durch gleichzeitige Bestimmung des  $O_2$ -Verbrauches und der Wärmetönung kann man untersuchen, ob die aus dem  $O_2$ -Verbrauch (unter der Annahme von Fettverbrennung) berechnete Wärmemenge mit der gemessenen übereinstimmt, in diesem Falle würde die Oxydation der Nährstoffe nur zur Wärmebildung führen, und eine Speicherung in anderen Energieformen wäre auszuschließen. Bohr und Hasselbalch fanden nun tatsächlich gute Übereinstimmung, Meyerhof (1) stellte zwar ein Zurückbleiben der Wärmeabgabe hinter dem auf Grund des  $O_2$ -Verbrauches berechneten Wärmewertes fest, erklärt dies aber auf Grund von ergänzenden Narkoseversuchen mit Phenylurethan als durch intramolekulare Oxydation veranlaßt. Beim Absterben lebender Substanz (Vogelblutzellen) konnte Meyerhof (2) keine Energie- (Wärme-) Abgabe feststellen.

### 3. Energieabgabe.

Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren (Rubner, Zuntz, Johansson, Tigerstedt, Benedict u. a.) beträgt die minimale Energieabgabe (G.U.) beim Menschen  $1,029 \pm 0,09$  Calorien pro Kilogramm und Stunde. Für die vom Körper als Wärme abgegebene Energie bestehen folgende Wege der Abgabe: Durch Leitung und Strahlung von der Haut, durch  $CO_2$ -Abgabe, Erwärmung der Einatemluft, Erwärmung von festen und flüssigen Ingesta, durch Wasserverdunstung, durch Wärmeverlust bei der Ausscheidung von

Tabelle 8.

Autor	Wärmeabgabe durch					(Äußere Arbeit)	Erwärmung fester und flüssiger Ingesta
	Leitung und Strahlung	Erwärmung der eingeatmeten Luft	Harn und Kot	Wasserverdunstung			
				Lunge	Haut		
Benedict . . . .	74,6	2,3	1,1	9,6	12,4	—	—
Rosenthal . . . .	79,6	7,3	—	11,1	—	—	2,0
Rubner . . . . .	74,5	1,3	—	20,7		(1,9)	1,6
Atwater . . . . .	74,4	—	1,4	24,2		—	—

Harn und Kot. Ausführliche Untersuchungen über die Verteilung der Wärmeabgabe auf die verschiedenen Abgabewege verdanken wir Rubner, Rosenthal, Atwater und Benedict. In Prozenten der gesamten Wärmeabgabe ergeben sich nach diesen Autoren folgende Durchschnittswerte (Tabelle 8).

Das Verhältnis von Wärmeverlust durch Strahlung/Wärmeverlust durch Leitung ist nach Rubner = 1,42/1.

Die angegebenen Durchschnittswerte gelten natürlich nur für normalen Feuchtigkeitsgehalt, normale Temperatur und Bewegung der Umgebungsluft; die Verteilung der Wärmeabgabe auf die einzelnen Wege ist von den physikalischen Eigenschaften des Mediums, in das die Wärme abgegeben wird, abhängig. Die Mitteilung von normalen Durchschnittswerten hat aber gleichwohl Interesse, da größere Abweichungen von den Durchschnittswerten erst bei starker Veränderung des Zustandes der Umgebungsluft eintreten.

Bei mittelschwerer Arbeit gibt Atwater folgende Verteilung der Wärmeabgabe auf die einzelnen Abgabewege an:

Tabelle 9.

Ausgeschiedene Wärme	Calorien	Prozent
Durch Leitung und Strahlung . . . . .	3340	71,4
Durch Harn und Kot . . . . .	26	0,6
Durch Wasserverdunstung . . . . .	859	18,4
Äquivalent der äußeren Arbeit . . . . .	451	9,6

#### 4. Anteil der einzelnen Organe am Ruheumsatz.

Tabelle 10.

Organ	O <sub>2</sub> Verbrauch pro kg und Minute ccm	Beteiligung am Gesamtumsatz %	Autor	Methode
Herz . . . . .	3,5	4,4	Barcroft und Dixon, Rohde	direkt
„ . . . . .	—	4,0	Löwy und v. Schrötter und Plesch	indirekt
Magen-Darm . . . . .	18,9	7,4	Brodie, Cublis, Halliburton, Barcroft und Shore	direkt
Niere <sup>1</sup> . . . . .	85	4,7	Barcroft und Straub	„
„ . . . . .	85	7,0	Barcroft	„
„ . . . . .	90	7,9	Tangl	„
Leber . . . . .	27	12,4	Verzár	„
„ . . . . .	15—20	—	Masing	„
„ . . . . .	5—18	—	Barcroft und Shore	„
Speicheldrüse . . . . .	25	0,65	Barcroft und Müller, Piper	„
Pankreas . . . . .	—	8,26	Verzár	indirekt
„ . . . . .	40	1,34	Barcroft und Starling	direkt
Muskulatur . . . . .	4	24,1	Chauveau und Kaufmann	„
„ . . . . .	9	(50,0)	Verzár	„
Gehirn . . . . .	—	3,0	Hill und Nabarro	„
(Atmung . . . . .	—	5,0	Loewy	indirekt)

<sup>1</sup> Janssen und Rein bestimmten die Wärmeabgabe der Niere durch das Blut zu 0,035—0,4 Cal. pro 1 g Niere in 1 Minute; mit Hilfe ihrer „Thermostromuhr“ fanden sie die recht hohen Durchblutungswerte von 1,6—3,7 ccm/Min. pro 1 g Niere bei Blutdrucken von 90—130 mm Hg.

Der Ruheumsatz des Gesamtorganismus setzt sich zusammen aus dem Umsatz seiner einzelnen Teile, als deren Einheit wir das einzelne Organ auffassen. Die Beteiligung der einzelnen Organe am Gesamtumsatz kann berechnet werden, wenn  $O_2$ - und  $CO_2$ -Spannung des arteriellen und venösen Blutes, welches das betreffende Organ durchströmt, wie dessen Menge pro Zeiteinheit bekannt sind. Diese Methode der Bestimmung des Umsatzes eines einzelnen Organs wird als „direkte“ bezeichnet. Bei der „indirekten“ wird der Umsatz vor und nach Exstirpation des Organs gemessen, sie ist naturgemäß unzuverlässiger. Aus der vorhergehenden, den *Tabulae Biologicae*, Bd. 2 (Gaswechsel von A. Loewy) entnommenen Tabelle (10), in welche noch einige weitere Angaben eingefügt wurden, ist die Beteiligung der einzelnen Organe am Gesamtumsatz ersichtlich (S. 418<sup>1</sup>).

Als allgemeine Durchschnittswerte der prozentigen Beteiligung der einzelnen Organe am Gesamtumsatz unter Berücksichtigung der verschiedenen Angaben ergeben sich folgende:

Tabelle 10a.

Herz . . . . .	4,4 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	Magen-Darm . . . . .	7,4 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Niere . . . . .	6,5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	Speicheldrüse . . . . .	0,65 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Leber . . . . .	10,0 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	Muskulatur . . . . .	25—50 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Pankreas . . . . .	4,8 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	Gehirn . . . . .	3,0 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>

Die in der Tabelle 10a wiedergegebenen Werte stellen Durchschnittswerte dar von Befunden, die bisweilen erheblich voneinander verschieden sind. Am meisten schwankt die Beteiligung der Muskulatur am Gesamtumsatz; dies beruht zum größten Teil darauf, daß der Anteil der Muskulatur am Körpergewicht großen Schwankungen unterliegt (von 20—50<sup>0</sup>/<sub>100</sub> des Körpergewichts). Bei muskelreichen Individuen kämen dann bis etwa 60<sup>0</sup>/<sub>100</sub> des Gesamtumsatzes auf Kosten der Muskulatur. Aber auch von diesem Wert abgesehen, stellt die Muskulatur dasjenige Organ dar, welches den relativ größten Anteil am Ruheumsatz hat. Diese Feststellung ist deshalb von Wichtigkeit, weil wir erwarten müssen, daß die sich im Muskel abspielenden Prozesse auch den Gesamtstoffwechsel in seinem Ausmaß und in der Art der stattfindenden Umsetzungen charakterisieren, und daß Veränderungen des Umsatzes in der Muskulatur auch im Verhalten des Ruheumsatzes zum Ausdruck kommen werden.

## II. Regulation des Grundumsatzes.

Der Ruheumsatz stellt sowohl hinsichtlich der Art wie des Individuums eine im allgemeinen konstante und charakteristische Größe dar. Es lag daher nahe, nach den Gesetzmäßigkeiten zu suchen, auf die die Einstellung des Umsatzes auf ein gleichmäßiges Niveau zurückzuführen wäre. Die Kenntnis derjenigen Mechanismen, die die Höhe des Umsatzes regulativ beeinflussen, hat tatsächlich ein außerordentliches Interesse, denn die Faktoren, die als Regulationsmechanismen in Frage kommen können, sind gegenüber denen,

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Rosenthal und Lasnitzki fanden, mit der Warburgschen Methode arbeitend, für Gewebeschnitte isolierter Organe des Menschen folgende Größenordnung: Magenschleimhaut (9,4), Mastdarmschleimhaut (8,6), Niere (6,9), Submaxillaris (6,3), Lymphknoten (5,1), Muscularis des Magens (1,3), Muskelfascie (0). Die eingeklammerten Zahlen bedeuten Kubikmillimeter pro Milligramm Gewebe und Stunde. Auffällig sind die hohen Werte von Magen- und Mastdarmschleimhaut.

die den Umsatz im Sinne einer — oft lediglich statistisch feststellbaren — Abhängigkeit beeinflussen, funktionell von weit größerer Bedeutung. Eine derartige Trennung stößt aber in einigen Fällen auf Schwierigkeiten, vor allem dann, wenn der betreffende Faktor im Regulationsmechanismus nur eine untergeordnete Rolle spielen kann. Eine der Grundfragen des Problems ist es, ob die allgemeine Einstellung des Ruheumsatzes auf das für die Art und Größe charakteristische Niveau von den gleichen Faktoren bewirkt wird wie die Innehaltung dieses Niveaus beim einzelnen Individuum gegen innere und äußere Einflüsse.

### 1. Tiergröße und Oxydationsintensität des überlebenden Gewebes.

Der Schwerpunkt dieser Fragestellung liegt darin, ob wir die außerordentlichen Unterschiede des Umsatzes verschieden großer Tiere pro Masseneinheit auf eine im Laufe der Entwicklung erworbene Arteigenschaft zu betrachten haben — dann könnten alle Regulationsmechanismen lediglich dazu dienen, den Umsatz des einzelnen Individuums auf dem für Art und Größe charakteristischen Niveau gegenüber inneren und äußeren Einflüssen konstant zu halten oder gegebenenfalls anzupassen — oder ob nicht nur die individuelle Konstanz, sondern auch die Konstanz des Umsatzes pro Tierart und -größe durch irgendwelche Steuerungsvorgänge (Nervensystem, Inkrete) aufrecht erhalten wird — dann müßte gefolgert werden, daß die Oxydationsintensität des überlebenden Gewebes bei allen Tierarten nicht wesentlich verschieden ist.

Die Entscheidung dieser Fragen mußte die Untersuchung der Atmungsgröße überlebender Gewebe bilden. Abderhalden (1) wies als erster nach, daß überlebende Gewebe verschieden großer Meerschweinchen um so mehr

Sauerstoff pro Gewichtseinheit verbrauchen, je kleiner (jünger) das Tier ist. Meyerhof und Himwich (3) wiesen nach, daß die Oxydationsgröße des überlebenden Zwerchfells von Mäusen doppelt so groß ist wie von Ratten. Wels fand mit Hilfe der Warburgschen Methodik an einem ausgedehnten Material, daß die Atmung des überlebenden Gewebes (Leber, Zwerchfell) mit abnehmender Tiergröße wächst. Aus den Proto-

Tabelle 11.

Tierart	cmm O <sub>2</sub> /mg · 24 Stunden	
	Leber	Zwerchfell
Maus (halb ausgewachsen) .	—	13,4
Maus (erwachsen) . . . . .	10,6	10,6
Ratte (halb ausgewachsen) .	—	7,5
Ratte (erwachsen) . . . . .	—	5,7
Meerschweinchen (halb ausgewachsen) . . . . .	—	5,1
Meerschweinchen (erwachsen)	4,4	3,7
Kaninchen . . . . .	4,5	—
Schaf . . . . .	3,1	—
Kanarienvogel . . . . .	11,1	—
Huhn . . . . .	9,6	—
Gans . . . . .	4,6	—

kollen von Wels sei hier nebenstehende Tabelle 11 zusammengestellt.

Von großem Interesse sind auch die Befunde von Wels, daß sekundäre Faktoren, die auf das Versuchstier während des Lebens einwirkten, wie Art der Ernährung, Hunger, Temperatur, ohne Einfluß auf die Oxydationsgröße des überlebenden Gewebes sind. Für Veränderungen des Umsatzes bei

derartigen Einwirkungen (individuelle Regulation) müssen wir also bestimmte, außerhalb der Zelle liegende Regulationsmechanismen annehmen.

Grafe, Reinwein und Sänger gelangten, ebenfalls mit der Warburgschen Methodik arbeitend, zu einem entgegengesetzten Resultat; eine abgekürzte Tabelle (12) ihrer Untersuchungen diene zur Erläuterung:

Tabelle 12.

Tierart	Durchschnittlicher O <sub>2</sub> -Verbrauch der untersuchten Organe pro 1 g Trockensubstanz und Minute	O <sub>2</sub> -Verbrauch des lebenden Tieres pro g und Minute	Relativer Gesamtverbrauch bezüglich auf den Umsatz des Ochsen = 100
Maus . . . . .	0,200	0,200	3330
Ratte . . . . .	0,190	0,100	1667
Meerschweinchen . . . . .	0,176	0,088	1470
Katze . . . . .	0,240	0,046	750
Kaninchen . . . . .	0,124	0,045	750
Hund . . . . .	0,160	0,030	500
Schaf . . . . .	0,130	0,020	330
Mensch . . . . .	0,150	0,016	270
Kalb . . . . .	0,135	0,010	170
Ochse . . . . .	0,119	0,006	100

Auch bei Grafe findet sich zwar mit wachsender Tiergröße eine Abnahme der Oxydationsintensität, jedoch von der Maus zum Ochsen nur um das Zweifache, während der Energieumsatz beim Ochsen (pro Gewichtseinheit) gegenüber dem der Maus um das 33fache zurückbleibt. Der Vergleich von Zwerchfell- und Leberatmung von Maus und Meerschweinchen in den Welsschen Versuchen (Tabelle 11) entspricht dagegen der Proportion der Abnahme des Gesamtumsatzes pro Gewichtseinheit (Tabelle 13). Beim Vergleich sehr kleiner und sehr großer Tiere (etwa Maus—Ochse) bleiben allerdings auch in den Versuchen von Wels die Unterschiede in der Atmung des überlebenden Gewebes hinter den Differenzen des Gesamtumsatzes zurück, worauf Grafe hinweist — jedoch tritt allgemein bei zunehmender Tiergröße der Gewichtsanteil der stärker atmenden inneren Organe gegenüber der weniger intensiv atmenden Muskulatur zurück (vgl. S. 430). Unter Berücksichtigung dieser Tatsache erscheinen die Befunde von Wels ausreichend, die Unterschiede des Gesamtumsatzes kleiner und großer Tiere als erworbene Zelleigenschaft zu erklären.

Tabelle 13.

Maus / Meerschweinchen		
Gesamtumsatz	Leber	Zwerchfell
$\frac{3330}{1470} = 2,28$	$\frac{10,6}{4,4} = 2,41$	$\frac{10,6}{3,7} = 2,86$

Wenn zwei Forscher mit derselben Methode beim gleichen Versuchsobjekt zu verschiedenen Resultaten gelangen, so ist es natürlich, daß gegenseitig Fehler in der Methodik gesucht werden. Wels macht darauf aufmerksam, daß Grafe

beim Froschgewebe bei 40 Grad C eine ähnliche Atmungsgröße wie bei den übrigen untersuchten Geweben von Warmblütern findet; da bei dieser Temperatur eine Schädigung des Kaltblütergewebes rasch eintritt [Meyerhof (4)], ein unwahrscheinlicher Befund. Grafe hingegen macht Wels den Vorwurf einer zu hohen Schichtdicke. Jedoch ist nach Warburg nicht das Innehalten einer bestimmten Schichtdicke von 0,5 mm, wie Grafe es fordert, notwendig, sondern lediglich die Anpassung der Schichtdicke an die Temperatur, Atmungsintensität usw. Eine Entscheidung dieser wichtigen Frage soll jedoch mit diesen Bemerkungen nicht versucht werden, vielmehr muß das Ergebnis weiterer Versuche abgewartet werden. Terroine erhielt, mit dem Thunbergschen Mikrorespirationsapparat arbeitend, ähnliche Resultate wie Grafe, dagegen konnten neuerdings Breton und Kayser sowie Groll die Welsschen Befunde in vollem Umfange bestätigen<sup>1</sup>. Da also die experimentellen Grundlagen eines der wichtigsten Probleme des Gesamtstoffwechsels noch strittig sind, ist es berechtigt, die Wahrscheinlichkeit jeder der beiden Befunde zu diskutieren. Die Maus besitzt gegenüber dem Elefanten eine 70fach höhere Atmungsgröße pro Gewichtseinheit. Wenn wir uns auf den Boden der Befunde von Grafe und Terroine stellen, muß angenommen werden, daß der Stoffwechsel der Maus gegenüber dem des Elefanten durch nervöse oder hormonale Einflüsse zeitlebens um das 70fache beschleunigt resp. der Energieumsatz des Elefanten gegenüber dem der Maus um das 70fache gebremst würde. Diese Annahme darf wohl, worauf Wels hinweist, als unwahrscheinlich bezeichnet werden.

Da die Grundfrage also noch nicht restlos geklärt ist, ob für die Verschiedenheit des Umsatzes großer und kleiner Tiere die Annahme von Regulationsmechanismen überflüssig erscheint, d. h. die Unterschiede als erworbene Zeileigenschaften gedeutet werden können, bleibt bei der Besprechung der einzelnen Regulationsfaktoren noch zu diskutieren, ob und wie weit sie nicht nur für die individuelle Konstanz, sondern auch für die Unterschiede des Umsatzes bei verschiedener Körpergröße funktionell von Bedeutung sein können.

## 2. Regulation durch Angebot von Nährmaterial und von Sauerstoff.

Bei der Analogie zwischen den Verbrennungsprozessen im Organismus und denen außerhalb desselben war es naheliegend daran zu denken, daß durch das Angebot von Brennmaterial und von O<sub>2</sub> die Intensität des Verbrennungsvorganges beherrscht wird. Diese Frage ist, was die Rolle des Sauerstoffs anbelangt, schon von Lavoisier und späterhin von Pflüger ablehnend beantwortet worden. Lavoisier fand, daß beim Atmen von reinem Sauerstoff der Sauerstoffverbrauch derselbe blieb wie in atmosphärischer Luft. Dieser grundlegende Befund ist später von verschiedenen Untersuchern (Regnault und Reiset, Frédéricq, Speck, Loewy, Durig, Hill, Long und Lupton) bestätigt worden. Versuche mit O<sub>2</sub>-armen Luftgemischen und bei vermindertem Luftdruck ergaben entweder eine weitgehende Konstanz des Umsatzes oder sogar eine Steigerung besonders im Höhenklima, erst bei beträchtlicherem Ausmaß der Luftverdünnung ein Absinken. Beweisend sind allerdings derartige

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Auch in den Befunden von Rosenthal und Lasnitzki kann eine Bestätigung der Welsschen Ergebnisse gesehen werden. Rosenthal und Lasnitzki finden pro Milligramm Niere (Trockengewicht) und Stunde bei der Ratte 19,0 cmm O<sub>2</sub>, beim Menschen 6,9 cmm O<sub>2</sub>.

Versuche für die vorliegende Fragestellung nicht, denn die Sauerstoffsättigung des Blutes, auf die es hierbei ja allein ankommt, ändert sich nur wenig innerhalb weiter Grenzen des Sauerstoffdruckes.

Der vermehrte Umsatz bei vermindertem O<sub>2</sub>-Angebot kann auf vermehrte Atem- und Herztätigkeit zurückgeführt werden; nach Abzug des auf die vermehrte Ventilationsarbeit kommenden O<sub>2</sub>-Verbrauchs resultiert bei Speck, Loewy und Durig bei einer O<sub>2</sub>-Konzentration von 10% eine Verminderung des Umsatzes. Auch bei Tieren finden Friedländer und Herter ein Sinken des Umsatzes bei Abnahme der O<sub>2</sub>-Konzentration in der Einatemluft unter 12,7%.

Bei körperlicher Arbeit, bei der durch die rasche Umlaufzeit in der Lunge die O<sub>2</sub>-Aufnahme pro Kubikzentimeter Blut herabgesetzt ist, finden Hill, Long und Lupton eine Steigerung der Oxydationsintensität bei Einatmung eines 50%igen O<sub>2</sub>-Luftgemisches. Bei CO-Vergiftung mäßigen Grades (etwa 34% des Hämoglobins noch O<sub>2</sub>-haltig) findet Bock keine Veränderung des O<sub>2</sub>-Verbrauches, dagegen bei höherem CO-Gehalt (über 0,2%) ein Absinken. Unter Berücksichtigung dieser Befunde und in Analogie zu den Vorgängen am überlebenden Gewebe (Warburg) werden wir wohl anzunehmen haben, daß bei schlecht mit Sauerstoff versorgten Organen (auch der Muskel bei der Arbeit ist ja relativ schlecht mit Sauerstoff versorgt, was aus dem Eintreten eines O<sub>2</sub>-Defizits erhellt) die Oxydationsintensität durch bessere O<sub>2</sub>-Zufuhr gehoben werden kann, nicht jedoch bei mit O<sub>2</sub> optimal versorgten Organen.

Der Einfluß des Angebots von Nährmaterial an die Zellen auf die Umsatzgröße ist am besten aus dem Verhalten des G.U. bei Über- und Unterernährung ersichtlich. Daß bei reichlicher Überernährung der G.U. ansteigt, geht schon aus den Versuchen von Pettenkofer und Voit hervor und ist von einer Reihe späterer Untersucher bestätigt worden (vgl. S. 389, 470). Beim Hungern findet Rubner annähernd Konstanz des Umsatzes pro Gewichtseinheit, dies meisten anderen Untersucher jedoch eine Abnahme. Nach Untersuchungen von Benedict sinkt der G.U. vom 3. Tag des Hungerns an kontinuierlich, zuerst rasch (bis zum 6. Tag), später langsamer. Am deutlichsten zeigt den Einfluß chronischer Unterernährung die durch die Kriegsjahre bedingte Unterernährung bei A. Loewy (Tabelle 14).

Tabelle 14.

Jahr	Alter	Körpergewicht	O <sub>2</sub> (ccm pro Min.)
1888	26	64,0	211,2
1892	30	60,0	186,0
1903	41	60,0	228,7
1908	46	62,5	186,2
1916	54	57,0	164,75
1917	55	—	172,3
1924	62	58,0	191,6

Auch Benedict fand bei 12 Studenten, die 6 Wochen hindurch unterernährt wurden, die Wärmeproduktion im Schlaf um 25% herabgesetzt, während die Gewichtsabnahme nur 12% betrug; auch bei unterernährten Ratten sinkt der G.U., berechnet auf die Einheit der Körperoberfläche (Aszódi).

Helmreich findet ganz allgemein, daß die Höhe des G.U. vom Ernährungszustand abhängig ist.

Auf diese Vorgänge wird später (s. S. 470) noch eingegangen werden, hier sei nur festgestellt, daß zweifellos eine primäre Veränderung des Angebots an Nährmaterial eine sekundäre Veränderung der Oxydationsgröße zur Folge hat.

Nach Grafe ist der Einfluß des Ernährungszustandes auf den Grundumsatz von der Intaktheit der Schilddrüse abhängig; wie komplexer Natur jedoch die gegenseitige Abhängigkeit ist, erhellt aus den Versuchen von Abelin. Der Einfluß des Über- oder Unterangebots von Nährstoffen ist vom Zustand des Organismus abhängig, und dieser Zustand wird vom Inkret- wie vom Nervensystem in gegenseitiger Koordination beeinflusst.

Eine Regulation des G.U. beim gleichen Individuum durch Veränderung der O<sub>2</sub>-Zufuhr können wir, gemäß den Pflügerschen Anschauungen, für unwahrscheinlich halten. Im positiven Sinne ist sie bei Körperruhe unter normalen Bedingungen nicht nachgewiesen, in negativem Sinne, obwohl ein Absinken der Oxydationen bei Verminderung des O<sub>2</sub>-Druckes nachweisbar, erscheint sie durchaus unzweckmäßig, da das Fortbestehen nicht oxydativer Spaltprozesse bei Einschränkung der Oxydationen zur schädlichen Anhäufung giftiger Spaltprodukte führen müßte. Die bessere O<sub>2</sub>-Versorgung arbeitender Organe muß also als sekundärer Vorgang angesehen und nicht etwa derart gedeutet werden, daß infolge der besseren Durchblutung die Atmungsintensität der betreffenden Organe gesteigert ist.

Eine andere Frage ist es, ob die Verschiedenheit des Umsatzes kleiner und großer Tiere auf die im Verhältnis zur Tiergröße umgekehrt proportional wachsende O<sub>2</sub>-Versorgung der Einheit Gewebsfläche zurückzuführen ist. Wenn wir uns auf den Standpunkt von Wels stellen, nach dem die verschiedene Oxydationsgröße eine erworbene Zelleigenschaft darstellt, muß diese Annahme ohne weiteres abgelehnt werden; stellen wir uns jedoch auf den entgegengesetzten Standpunkt von Grafe, so kämen wir zu der sehr unwahrscheinlichen Folgerung, daß sich im Verhältnis zur Maus alle Tiere im relativ anoxybiotischen Zustande befinden.

Eine Regulation des Umsatzes durch das Angebot von Nährmaterial an die Zellen ist hingegen von vornherein nicht ohne weiteres auszuschließen. Eine Veränderung des Angebots von Nährmaterial erscheint auf zweierlei Weise möglich, durch Änderung der Konzentration der Nährstoffe im Blute oder durch Änderung der Durchblutungsgröße. Daß eine Änderung der Konzentration der Nährstoffe im Blute möglich ist, kann nach den Untersuchungen besonders von Wertheimer nicht bestritten werden. Die Änderung der Blutumlaufgeschwindigkeit als Mittel veränderten Nährstoffangebots kommt als Regulationsfaktor des Umsatzes beim gleichen Individuum kaum in Frage, dagegen ist bei verschiedenen großen Tieren je nach der Größe auch die Umlaufgeschwindigkeit und damit die Blutversorgung der Gewebe verändert. Terroine (2) nimmt auch das mit der Blutumlaufgeschwindigkeit veränderte Nährstoffangebot als primäre Ursache der verschiedenen Oxydationsgröße bei den verschiedenen Tieren an. Terroine geht davon aus, daß die periphere Blutversorgung gekennzeichnet ist durch die Zahl der Herzschläge und die Zahl der im Muskel gefundenen offenen Capillaren, wobei diese Zahl der Capillaren auch als Durchschnittswert für die übrigen Körpergebiete genommen wird. Terroine kombiniert die beiden Faktoren in folgender Formel:



$$\frac{\text{Umsatz in Calorien pro Stunde}}{\text{Zahl der Herzschläge pro Minute} \times \text{Capillaren im Muskel pro qmm}} = K.$$

Terroine findet nun

beim Pferd . . . . .	$\frac{0,5}{2400 \cdot 1400} \cdot 10^8 = 23$
beim Hund . . . . .	$\frac{3}{6000 \cdot 2500} \cdot 10^8 = 20$
beim Meerschweinchen . . . . .	$\frac{6}{10500 \cdot 3000} \cdot 10^8 = 19$

In Anbetracht dessen, daß viele Umstände, wie Querschnitt der Capillaren, Größe und Zahl der Erythrocyten, Hämoglobingehalt usw. nicht in Rechnung gesetzt sind, muß die Übereinstimmung als recht groß bezeichnet werden.

Mit der Feststellung der Konstanz zwischen Blutversorgung und Umsatz ist die Frage nach der Abhängigkeit des Umsatzes vom Nährstoffangebot natürlich noch durchaus nicht geklärt, und es ist ebenso gut oder sogar besser denkbar, daß primär der Umsatz sekundär die Blutversorgung und damit den Transport von Sauerstoff und Nährmaterial reguliert. Nach Analogie zum arbeitenden Muskel, bei dem die bessere Blutdurchströmung sicher ein sekundärer Vorgang ist, muß das letztere sogar als wahrscheinlich angenommen werden, worauf auch G. Lehmann hinweist.

Wir können also folgendermaßen zusammenfassen: Eine Regulation des Umsatzes beim einzelnen Individuum durch Veränderung des  $O_2$ -Druckes kann ausgeschlossen werden, eine Regulation des Umsatzes durch verändertes Nährstoffangebot ist möglich, aber nicht sicher erwiesen. Unter der Voraussetzung, daß die Höhe des G.U. nicht auf erworbener Zelleigenschaft beruht (Grafe, Terroine), führt die Annahme einer Regulation des G.U. im weiteren Sinne (Anpassung an die Tierart und -größe) zu der Vorstellung, daß die größeren Tiere zeitlebens im Verhältnis zu den kleineren sich im Zustande relativer Anoxybiose und Unterernährung befinden.

### 3. Oberflächengesetz. Energetische Flächenregel.

Da die Konstanz der Körpertemperatur beim Warmblüter eine Funktion der Wärmeproduktion und der Wärmeabgabe ist, lag die Vermutung nahe, daß die Größe der Wärmeabgabe die Wärmeproduktion reguliert. Da die Wärmeabgabe der Körperoberfläche proportional ist, konnte die Hypothese auch derart formuliert werden, daß die Größe des Energieumsatzes proportional der Körperoberfläche ist. Der Abkühlungsreiz wäre also das Primäre, die Größe des Energieumsatzes das Sekundäre. Pro Einheit Oberfläche müßten demnach die abgegebenen Wärmemengen beim Vergleich verschieden großer Tiere gleich sein. In den Grundzügen wurde dies „Oberflächengesetz“ von Robiquet und Thillaye und von Bergmann ausgesprochen. Der Nachweis der Proportionalität zwischen Umsatz und Körperoberfläche ist dann von Rubner in vollem Umfange gebracht worden, und so hatte auf den ersten Blick hin das Oberflächengesetz in seiner ursprünglichen Form in der Tat etwas Bestechendes. Die sehr weitgehende Übereinstimmung der pro Quadratmeter Körperoberfläche erzeugten Wärmemenge bei verschiedenen Tierarten ist aus folgender Tabelle (15) von Rubner ersichtlich:

Tabelle 15.

Tierart	Calorien pro qm
Schwein . . . . .	1078
Mensch . . . . .	1042
Hund . . . . .	1039
Kaninchen . . . . .	917
Meerschweinchen . . . . .	1246
Maus . . . . .	1188
Katze . . . . .	1039
Pferd . . . . .	1085
Rind . . . . .	1085

Die Parallelität zwischen Energieumsatz und Körperoberfläche gilt nach Groebbels auch für Vögel, jedoch sind hier die durchschnittlichen Werte höher; bei ganz großen und ganz kleinen Tieren gilt jedoch nach Richet diese Gesetzmäßigkeit nicht mehr ganz exakt, wobei allerdings der Energieumsatz aus dem Erhaltungsfutter berechnet wurde.

Da die von der Körperoberfläche abgegebene Wärmemenge auch von der Blutfülle in den Hautgefäßen abhängt, bezog Rubner (1902) die physikalische Wärmeregulation mit in das Oberflächengesetz hinein.

Gegen das Oberflächengesetz sind von vielen Seiten schwerwiegende Einwände geltend gemacht worden. Rubner, der hartnäckigste Verfechter des kausalen Zusammenhangs zwischen Oberfläche und Energieumsatz, führte selbst den Nachweis, daß die Körperoberfläche als Regulator der Wärmeproduktion die individuelle Konstanz des G.U. nicht bedingen könne, denn auch bei Ausschluß jeglicher Wärmeproduktion als Schutz vor der Abkühlung ist der G.U. der Körperoberfläche proportional.

Als Oberfläche liegt den Berechnungen die äußere Körperoberfläche zugrunde. Sie ist nach Meeh  $O = K \cdot P^2/3$ , wobei O die Körperoberfläche, P das Gewicht, K eine Konstante bedeutet. Die Meehsche Konstante kann berechnet werden, wenn die Körperoberfläche bestimmt ist. Das Ausmessen der Körperoberfläche ist aber schwierig und willkürlich; je nachdem man die Unebenheiten der Haut mitrechnet oder nicht, erhält man nach Pfaundler sehr verschiedene Werte. Der Durchschnittswert der Meehschen Konstante beträgt etwa 11,0.

Eine neue Methode zur Bestimmung der Meehschen Konstante ist von Seuffert, Giese und Meyer angegeben worden. Die ausgespannten Häute werden aus einer bestimmten Entfernung photographiert, die entsprechenden Partien auf den Abzügen ausgeschnitten und gewogen. Das Gewicht der Ausschnitte ist dann der Oberfläche proportional.

Bei Zugrundelegung der Körperoberfläche als Maßstab der Wärmeabgabe werden Fehler in beiden entgegengesetzten Richtungen gemacht. Einmal werden nicht hinzugezählt die inneren Flächen (Lungenoberfläche, Darmepithel), an denen ebenfalls Wärme abgegeben wird, dann wiederum werden die Teile der Körperoberfläche, an denen die Wärmeabgabe nur gering ist (Achselfalte, Schenkelfalte) nicht abgezogen.

Weiterhin ist auffällig, daß das Oberflächengesetz für alle Tierarten gültig ist, ohne Rücksicht auf die Dicke und Behaarung des Felles und insbesondere beim Menschen mit seiner „künstlichen“ Wärmeregulation durch die Kleidung.

Allerdings besteht in dieser Tatsache kein absoluter Widerspruch zu der letzten Formulierung des Oberflächengesetzes nach Rubner, in der die physikalische Wärmeregulation mit einbezogen ist. Jedoch ist, worauf G. Lehmann mit Recht hinweist, nicht einzusehen, „warum es zu so ausgeprägten Schutzvorrichtungen im Tierreich kommt, wenn die Höhe des Umsatzes prinzipiell durch die Größe der Hautabkühlung bedingt ist und nicht umgekehrt die Notwendigkeit besteht, die Wärmeabgabe so zu dosieren, daß die Wärmemenge  $P^{2/3}$  genügt, um die Körpertemperatur konstant zu halten“.

Besonders wichtig ist aber der zuerst von Jolyet und Regnard und von Knauth geführte Nachweis, daß für einen Teil der Kaltblüter das Oberflächengesetz gleichfalls gilt, sogar für Wirbellose (Schnecken nach Hesse, Muscheln nach Weinland, Holothurien nach Cohnheim). Nach Rubner (3) besteht Proportionalität für Tierformen, die eine gewisse geometrische Ähnlichkeit aufweisen (z. B. Eidechse und Alligator nach Krehl und Soetbeer), besonders bei Fischen. Hier kann zweifellos die Körperoberfläche nicht kausal mit dem Energieumsatz verbunden sein, denn ein Abkühlungsreiz kommt bei Poikilothermen nicht in Frage. Rubner nimmt auch demzufolge bei Poikilothermen andere Ursachen für die gleichsinnige Beziehung zwischen Körperoberfläche und Umsatz an (hormonale Einflüsse), jedoch läßt sich nicht einsehen, warum bei Poikilothermen die Parallelität zwischen Umsatz und Körperoberfläche auf andere Gesetzmäßigkeiten als bei Warmblütern zurückzuführen sein soll.

Benedict und Talbot suchten in statistischen Untersuchungsreihen nachzuweisen, daß eine kausale Verknüpfung von Körperoberfläche und Umsatz nicht besteht. Es wurde der G.U. von über 100 Kindern in allen Altersstufen (von wenigen Wochen bis zur Pubertät) bestimmt und die Resultate in verschiedener Anordnung graphisch dargestellt: Energieumsatz als Ordinate, geordnet nach Alter, Gewicht, Größe und Körperoberfläche als Abszissen. Ein enger Zusammenhang zwischen Oberfläche und Umsatz muß sich dann darin äußern, daß die Streuungen bei der diesbezüglichen Anordnung (Calorienverbrauch als Ordinate, Oberfläche als Abszisse) am geringsten sind; tatsächlich waren aber bei dieser Anordnung die Streuungen sogar größer als bei jeder anderen Darstellung.

Einen weiteren Beweis gegen eine kausale Beziehung zwischen Oberfläche und Energieumsatz brachten Almeida, Fialho und Silva. Sie bestimmten bei Fledermäusen Gewicht, Oberfläche und Umsatz pro Kilogramm und Quadratmeter Oberfläche. Sodann amputierten sie die Flügel und fanden folgende Verhältnisse (Tabelle 16):

Tabelle 16.

	Gewicht g	Oberfläche qcm	Calorien pro kg und Stunde	Calorien pro qm und Stunde
Vor Amputation .	32,20	556,90	11,61	5,61
Nach Amputation .	28,97	103,48	12,21	30,20

Bei Tieren, deren Oberflächenentwicklung stark zunimmt ohne entsprechende Zunahme des Körpergewichtes, wird also der Umsatz eher durch das Gewicht als durch die Körperoberfläche bestimmt.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und Umsatz kann nach den angeführten Einwänden und Befunden nicht angenommen werden. Auch Rubner (3) schreibt neuerdings, daß die geometrische Oberfläche an und für sich nicht in kausaler Beziehung zur Größe des Energieumsatzes stände. Wir können demzufolge in der Oberfläche höchstens ein allgemeines „Organisationsprinzip“ im Sinne Rubners sehen, welches im Laufe der Artentwicklung zu einer Anpassung der Zelloxydationen an die betreffende Tierart und -größe geführt hat (Wels, l. c.). Allerdings bleibt zu bedenken, daß auch beim Vergleich junger und alter Tiere das Oberflächengesetz gilt, es verändert sich also die Oxydationsintensität auch bei der Entwicklung des einzelnen Individuums.

Auch wenn wir eine Parallelität zwischen Zelloxydationsgröße und Umsatz annehmen, bleibt die Frage offen, aus welchen Gründen beim Wachstum und beim Vergleich verschieden großer Tiere der Energieverbrauch der Oberflächenentwicklung parallel geht, und es liegt die Vermutung nahe, daß nicht die Körperoberfläche, sondern eine andere „Fläche“ in kausalem Zusammenhang mit der Umsatzgröße steht. Bei der geometrischen Ähnlichkeit der Tiere müssen in der Tat alle Querschnitte einer Fläche proportional wachsen (Höbblin). Mit dieser Feststellung scheidet bereits die Körperoberfläche als bevorzugte Oberfläche aus, und es bleibt zu untersuchen, ob und welche Oberfläche kausal mit der Höhe des Umsatzes verknüpft ist. Das Bestechende, das der Oberflächen-theorie in ihrer ursprünglichen Formulierung anhaftete, geht freilich bei dieser Betrachtung verloren. In dieser allgemeinen Formulierung, nach welcher der Umsatz proportional einer Fläche entsprechend der  $2/3$ -Potenz des Körpergewichts wächst ( $E = k \cdot P^{2/3}$ , wobei E den Umsatz, P das Gewicht und k eine Konstante bedeutet), sprechen wir nach Pfaundler (2) besser von einer „energetischen Flächenregel“.

v. Höbblin ist geneigt, den Blutgefäßquerschnitt als bevorzugte Fläche zu betrachten. Bei kleineren Tieren soll der größere Blutgefäßquerschnitt pro Gewebseinheit eine bessere  $O_2$ -Versorgung ermöglichen, diese soll sekundär die größere Oxydationsintensität bedingen. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß eine derartige Annahme unwahrscheinlich ist und zu der Folgerung führt, daß im Vergleich zur Maus alle größeren Tiere im Zustand der relativen Anoxybiose leben müßten.

Die von v. Höbblin angenommene gleiche Strömungsgeschwindigkeit bei allen Tieren ist zudem, nach den Untersuchungen von Gollwitzer-Meier (persönliche Mitteilung), nicht zutreffend. Bestände die v. Höbblinsche Anschauung zu Recht, so müßten — bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit — die kleineren Tiere relativ mehr Blut haben als die größeren. Nun enthalten zwar junge Tiere im Vergleich zu ausgewachsenen nach den Untersuchungen von Dreyer und Ray pro Gewichtseinheit mehr Blut, jedoch beim Vergleich ausgewachsener Tiere verschiedener Größe verhalten sich die Blutmengen proportional dem Körpergewicht. Dies ist auch insofern verständlich, als die Blutmenge als Volumen kubisch wachsen muß. Folgende Tabelle (17) aus der Arbeit von Dreyer und Ray diene zur Erläuterung.

Pütter bezieht die Größe des Energieumsatzes auf die aktive Fläche der Lunge als desjenigen Organs, das für die  $O_2$ -Versorgung des Körpers am wichtigsten ist. Da wir eine Regulation des Umsatzes durch Veränderung des  $O_2$ -Angebots ablehnen müssen, kann auch die Lungenoberfläche als „kausale Fläche“ im Sinne der energetischen Flächenregel nicht in Betracht kommen.

Tabelle 17.

Art	Gewicht g	Ober- fläche qcm	Absolute Blutmenge ccm	Blutmenge ccm pro qm Oberfläche	Blutmenge in % des Körper- gewichts
Mensch . . . . .	70 000,0	20 400	3360,0	1647	4,80
Kaninchen . . . . .	3 250,0	2 738	148,0	540	4,86
Meerschweinchen . . . . .	825,0	924	27,3	298	3,95
Maus . . . . .	27,5	101	1,4	141	4,94

Als Flächen, die mit der Größe des Umsatzes in kausalen Zusammenhang zu bringen wären, wird man in erster Linie die ernährenden Flächen zu berücksichtigen haben, vor allem die Oberflächen der Zellen selbst, oder, was prinzipiell auf das gleiche herauskommt, an die Fläche der intracellulären Strukturen im Sinne von Warburg und Meyerhof. Daß eine Proportionalität zwischen Energieverbrauch und Zelloberfläche zu bestehen scheint, geht aus Berechnungen hervor, die G. Lehmann (1) auf Grund der Warburgschen (2) Versuche am Seeigeelei angestellt hat. Hier entstehen bei gleichbleibender Masse (auf N bezogen) aus einer Kugel mehrere. Der Energieverbrauch müßte dabei, wie Lehmann ableitet, nach der Formel  $E = n^{1/3} \cdot f_2$  steigen; n bedeutet hierbei die Zahl der Kugeln,  $f_2$  läßt sich aus der Angabe Warburgs berechnen, daß im 32-Zellenstadium 28 mg N 6,8 „Einheiten“  $O_2$  (ausgedrückt in Kubikzentimeter einer Thiosulfatlösung) verbrauchen. Es ergibt sich für  $f_2$  ein Wert von 2,1, hiernach wäre für das 8-Zellenstadium  $f_2$  zu 4,2  $O_2$  zu erwarten. Tatsächlich entspricht dies genau dem Warburgschen Befund. Nimmt man aber eine Zunahme des Körpergewichts durch Zellvermehrung an, wie es wohl in der Regel besteht, so müßte man, wie G. Lehmann gleichfalls darlegt, ein Proportionalgehen des Umsatzes mit der Masse erwarten und ein Zurückbleiben hinter dem Gewicht müßte noch erklärt werden.

Einen derartigen Erklärungsversuch stellt die Annahme Pfaunders dar, daß sich das Paraplasma beim Wachstum ungefähr proportional der  $2/3$ -Potenz vom Körpergewicht entwickelt. Mit Recht weist Lehmann darauf hin, daß diese Annahme nur den Unterschied zwischen jungen und ausgewachsenen Tieren derselben Spezies, aber nicht den zwischen Tieren verschiedener Spezies und gleichen Alters erklärt.

Kestner und Plaut (1) stellten fest, daß bei kleinen Tieren der Gewichtsanteil der inneren Organe, besonders der großen Drüsen, am Gesamtgewicht viel größer ist als bei großen Tieren. Da der Gaswechsel dieser Organe (besonders von Leber und Niere, s. Tabelle 10) viel höher ist als der der durchschnittlichen anderen Körpersubstanz, könnte hieraus ein Zurückbleiben des Umsatzes analog  $P^{2/3}$  erklärt werden, ohne daß die energetische Flächenregel als kausale Beziehung berücksichtigt zu werden braucht. Jedoch kann, wie gleich gezeigt werden soll, aus den Befunden von Kestner und Plaut auch eine Bestätigung der energetischen Flächenregel abgeleitet werden.

Wir sehen, daß es schwierig ist, die Proportionalität zwischen Energieumsatz und Oberfläche befriedigend zu erklären, und zwar nicht nur hinsichtlich der Körperoberfläche, sondern auch jeder anderen Oberfläche, die für eine

kausale Beziehung in Betracht käme. Dagegen läßt es sich leicht zeigen, daß das Bestehen der energetischen Flächenregel eine Notwendigkeit ist, wenn anders die Koexistenz kleinerer und größerer Tiere von den uns geläufigen Proportionen denkbar sein soll. Wenn das Individuum bzw. die Spezies überhaupt existenzfähig sein soll, muß eine Proportionalität zwischen Muskelkraft und Nahrungsbedürfnis, d. h. auch zwischen Muskelkraft und Energieumsatz bestehen. Die Muskelkraft wächst mit zunehmender Tiergröße entsprechend dem Muskelquerschnitt, also als Flächenfunktion; würde nun der Umsatz und damit das Nahrungsbedürfnis nicht ebenfalls als Flächenfunktion wachsen, sondern proportional der Masse, d. h. kubisch, so müßte die Muskelkraft bei größeren Tieren in immer ungünstigerem Verhältnis zum Nahrungsbedürfnis stehen. Größere Tiere wären dann aber nicht existenzfähig. In sehr instruktiver Weise zeigt folgende Tabelle von G. Lehmann (18) diese Verhältnisse:

Tabelle 18.

	Lineare Größe	Körpermasse	Körpermasse verteilt sich auf		Muskelkraft	Energieumsatz
			Stoffwechselorgane	Muskelmasse		
Bei Bestehen der Flächenregel	1	1	0,5	0,5	1	1
„	2	8	2,0	6,0	6	4
„	3	27	4,5	22,5	12	9
„	.	.	.	.	.	.
„	.	.	.	.	.	.
„	10	1000	50,0	950,0	150	100
Ohne Bestehen der Flächenregel	1	1	0,5	0,5	1	1
„	2	8	4,0	4,0	4	8
„	3	27	13,5	13,5	9	27
„	.	.	.	.	.	.
„	.	.	.	.	.	.
„	10	1000	500	500	100	1000

Es wird angenommen, daß ein Tier von der Größe und Masse 1 je zur Hälfte aus Stoffwechselorganen und Muskulatur besteht. Unter Stoffwechselorganen werden solche inneren Organe zusammengefaßt (Darm, Leber, Lunge, Niere usw.), deren Drüsen- oder Resorptionstätigkeit auf eine Oberfläche bezogen werden muß. Bei Bestehen der Flächenregel würden diese entsprechend dem Energieverbrauch anwachsen, so daß bei zunehmender Tiergröße ein immer größerer Anteil des Körpergewichts als „Rest“ zurückbleibt; dieser Anteil besteht hauptsächlich aus Muskulatur. Die Muskelkraft muß nun dem Querschnitte, d. h. der  $\frac{2}{3}$ -Potenz der Muskelmasse entsprechen; es ergibt sich also, daß dann die Muskelkraft proportional dem Energieverbrauch (oder sogar noch etwas stärker) wächst. Die von Kestner und Plaut (l. c.) gefundene Tatsache, daß die parenchymatösen Organe bei kleineren Tieren relativ mehr Anteil am Körpergewicht haben als bei größeren, würde sich also — entgegen der Deutung von Kestner und Plaut — in die energetische Flächenregel gut einordnen lassen.

Aus der Lehmannschen Tabelle ist das Zurückbleiben der Muskelkraft hinter dem Energieverbrauch bei Nichtbestehen der Flächenregel ersichtlich.

Einen indirekten Beweis für eine derartige, der energetischen Flächenregel entsprechende Verteilung der Muskelmasse zum übrigen Körpergewicht bei kleinen und großen Tieren kann man in den Untersuchungen von Terroine und Garot (3) sehen. Terroine sieht in der Kreatininausscheidung ein Maß für den Anteil der Muskulatur am Umsatz (cf. auch Bürger). Wir werden dann zu erwarten haben, daß entsprechend dem Anteil der Muskulatur der Quotient: Kreatininausscheidung / Calorienproduktion mit zunehmender Tiergröße wächst. In der Tat ist dies, wie nebenstehende Tabelle (19) zeigt, von Terroine beobachtet worden.

Tabelle 19.

Art	Kreatinin pro kg und 24 Stunden	Calorien bei therm. Neutralität pro kg und 24 Stunden	$\frac{a}{b} \cdot 100$
	a	b	
Ratte . . . . .	60,93	207	29
Meerschweinchen . . . . .	39,84	96	40
Kaninchen . . . . .	35,45	81	43
Hund . . . . .	31,55	55	57
Mensch . . . . .	23,61	24	98
Hammel . . . . .	18,81	—	—
Pferd . . . . .	16,25	12	135
Kuh . . . . .	12,40	—	—

Es braucht nicht betont zu werden, daß die gegebene teleologische Erklärung der Notwendigkeit des Bestehens der Flächenregel — unter Verzicht einer kausalen Erklärung — unbefriedigend ist.

Es sei hier noch auf eine interessante Tatsache hingewiesen: nach Befunden von Slowtzoff aus der Zuntz'schen Schule verhält sich auch der Energieverbrauch verschieden großer Hunde bei horizontaler Fortbewegung pro Arbeitseinheit (= Transport von 1 kg um 1 m Weg) der energetischen Flächenregel entsprechend. Es ist gewiß auffallend, daß also anscheinend die energetische Flächenregel auch für den Umsatz bei bestimmten Arbeitstypen gilt. Eine Erklärung ist um so schwieriger, als für andere Arbeitstypen (z. B. Steigarbeit) diese Gesetzmäßigkeit nicht zu beobachten ist. In folgender Tabelle (20) ist das Ergebnis der Versuche von Slowtzoff zusammengestellt (zit. nach A. Loewy, Tabul. Biolog. Bd. 3, S. 509. 1926).

Auch Kaup und Grosse finden bei einer äußeren Arbeit von 320 mkg unabhängig von Größe und Gewicht des Individuums einen gleich hohen Verbrauch pro Arbeitseinheit. Kaup und Grosse sind geneigt, diesen Befund mit als Stütze für eine Hypothese heranzuziehen, nach der als „Organisationsprinzip“ funktionelle Gleichwertigkeit der einzelnen Artindividuen angenommen wird. Die angeführten Befunde erscheinen jedoch als Stütze für eine derartige Hypothese nicht ausreichend; einmal scheint es hierbei sehr auf den Typus der Arbeitsleistung anzukommen (aus den Mitteilungen von Kaup und Grosse

ist die Art der Arbeitsleistung leider nicht ersichtlich), vor allem aber stellt ein gleich hoher Calorienverbrauch bei gleicher äußerer Arbeit sicher bei kleinen und großen Individuen eine ganz verschiedene Beanspruchung dar.

Tabelle 20.

Körpergewicht kg	Calorischer Verbrauch zur Fortbewegung von 1 kg pro 1 km	Calorischer Verbrauch für 1 m/kg (Steigarbeit)
5,05	2679	5,143
7,37	2124	6,185
11,03	1546	8,629
14,02	1500	6,811
23,67	1123	8,870
29,35	1343	5,867
36,58	1245	6,371

(Die Steigarbeit ist nach Zuntz unter Abzug des Energieumsatzes für die Horizontalbewegung berechnet; die Schwankungen in Stab 3 der Tabelle 20 erklären sich durch die größere Ungenauigkeit, mit der eine derartige relative Berechnung verbunden ist.)

Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Oberfläche und Energieumsatz nicht besteht, ist praktisch die Parallelität derart ausgesprochen, daß man von einer statistischen Gesetzmäßigkeit sprechen kann. Besonders gilt dies dann, wenn für die einfache Meehsche Formel die Formel nach Dubois unter Berücksichtigung der Körpergröße angewandt wird. Sie lautet  $F = P^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84$ , wobei F den Umsatz, P das Körpergewicht und H die Körperlänge in Zentimetern bedeutet. Jedoch haben Benedict und Harris (5) wie Dreyer (vgl. S. 458 bis 459) unter Ausschluß der Oberfläche lediglich unter Berücksichtigung von Gewicht, Länge (bei Benedict und Harris), Alter, Geschlecht und Brustumfang (Dreyer) andere statistische Gesetzmäßigkeiten aufgestellt, die eine ebenso zuverlässige Schätzung des Calorienverbrauchs gestatten.

#### 4. Hormonale Regulation des Umsatzes.

Eine Regulierung des Umsatzes kann, wenn wir von dem vorher Besprochenen absehen, dann nur noch durch Hormone, durch das Nervensystem oder durch „chemische Selbstregulation“ erfolgen, d. h. durch Bildung bestimmter Spaltprodukte, die von Einfluß auf die Zellatmung sind. Eine scharfe Trennung zwischen den genannten Faktoren ist freilich nicht möglich, da alle voneinander gegenseitig abhängig sind und sich gegenseitig beeinflussen; vor allem das Inkretsystem stellt schon für sich einen komplizierten syn- und anterogistisch arbeitenden Komplex dar.

Von vornherein wird man hier die Regulation des G.U. auf das für eine bestimmte Tierart und -größe charakteristische Niveau für die genannten Faktoren ausschalten können, denn es ist unwahrscheinlich, daß der Umsatz der kleineren Tiere zeitlebens durch hormonale Einflüsse oder durch das Nervensystem angefacht bzw. der größerer Tiere gehemmt wird. Vielmehr kommt für den Einfluß dieser Faktoren nur die Regulierung des Umsatzes



auf die für das einzelne Individuum (als erworbene Zelleigenschaft) charakteristische Höhe in Frage.

**Schilddrüse.** Den Untersuchungen von Magnus-Levy (1) verdanken wir vor allem unsere Kenntnis von dem Einfluß der Thyreoidea auf den Energieumsatz. Ausfall der Funktion der Schilddrüse (Kretinismus und Myxödem) führt eine Herabsetzung des Umsatzes um 50—60% herbei, Steigerung (Basedow) eine beträchtliche Umsatzsteigerung; sehr häufig werden Steigerungswerte über 100% gefunden. Entfernung von Teilen der Schilddrüse beim Basedow und Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bei Hypofunktion führen die pathologisch veränderten Umsatzgrößen wieder zur Norm zurück. Exstirpation der Schilddrüse beim Tier führt eine Abnahme (durchschnittlich um 20%), Zufuhr von Schilddrüsensubstanz eine Steigerung des Umsatzes herbei; die zugeführte Schilddrüsensubstanz ist dabei um so mehr wirksam, je mehr der Ausfall der Schilddrüsenfunktion beträgt. Am normalen Menschen geht die Steigerung im allgemeinen nicht über 20—25% heraus.

Nach Versuchen von Gabbe ist auch die Größe der Dosis von Einfluß auf die Veränderung des Umsatzes, bei Ratten wird bei Verabreichung von Thyroxin über 3 mg und Thyramin von 40—80 mg der Umsatz vermindert, bei Dosen von 0,7—2 bzw. 7—15 mg gesteigert.

Die Befunde von Magnus-Levy, die für die biologische und klinische Forschung von außerordentlicher Bedeutung waren, sind von vielen Untersuchern in ausgedehntem Maße bestätigt und erweitert worden (Juschtschenko, Krentschewski, Rovinski, Cramer und Mc Call, Eckstein und Grafe, Grafe und v. Redwitz (2), Asher und Mitarbeiter, Schenk u. a.). Die Prüfung des Umsatzes spielt heute in der klinischen Diagnose des Basedow eine allgemein anerkannte Rolle, jedoch wird darauf hingewiesen (Maranon und Carrasco), daß die Schwere einer Erkrankung durchaus nicht der Umsatzsteigerung parallel verläuft. Wahrscheinlich ist die Umsatzsteigerung beim Basedow von einer Reihe sekundärer Faktoren, wie Ernährungszustand, Alter usw. abhängig.

Unter dem großen Eindrucke dieser Befunde war man geneigt, die Schilddrüse für das Hauptregulationsorgan des Stoffwechsels zu halten. Jedoch ist die Wärmeregulation und die Regulation im Fieber, nach Versuchen von Grafe und v. Redwitz und von Hildebrandt, auch nach Exstirpation der Schilddrüse vorhanden. Auch stellt sich, wie Ruchti gezeigt hat, die normale Höhe des G.U. nach Fortnahme der Thyreoidea wieder her, nicht dagegen bei gleichzeitiger Entfernung des Thymus. Jedoch besteht darüber kein Zweifel, daß die Schilddrüse, wie besonders die pathologischen Fälle dartun, eines der wichtigsten Regulationsorgane des Stoffwechsels darstellt.

Das Thyreoidin wirkt nicht direkt auf die Zellen des Erfolgsorgans, wohl aber ist der Eigenstoffwechsel von Organen von Tieren, die mehrere Tage mit Schilddrüse gefüttert wurden, nach den Versuchen von Asher und Takahashi gesteigert, und zwar die Atmungsgröße der Leber um 22,6%, der Niere um 16,5% und der Muskulatur um 23,9%. Die Regulation des Stoffwechsels durch Thyreoidin setzt also andere Vorgänge, die durch das Thyreoidin ausgelöst werden, voraus.

Ein Teil des durch Thyreoidin vermehrten Umsatzes kommt sicher auf die vermehrte Atem- und Herztätigkeit, jedoch ist dieser Anteil im Verhältnis

zur eintretenden Umsatzsteigerung geringfügig. Auch gesteigerte Motilität ist zur Erklärung der Stoffwechselsteigerung durchaus unzureichend, denn auch im Schlafe bleiben die Werte hoch (Speck, Magnus-Levy).

Bei der Umsatzsteigerung durch Schilddrüsensubstanz wie bei Hyperthyreosen ist der R. Q. normal, meist jedoch an der unteren Grenze des normalen. Es werden also die Nahrungsstoffe annähernd in gleichem Mengenverhältnisse wie beim Normalen verbrannt; der durchschnittlich etwas geringere R. Q. ist auf die geringeren Glykogenvorräte zurückzuführen. Der N-Umsatz ist meist erheblich gesteigert [Hirschclaff, Fr. Müller (2), Scholz, Mathes u. a.]. Der gesteigerte N-Umsatz beim Basedow kann sowohl toxischen Ursprungs sein wie eine Folge der Unterernährung. Rudinger konnte aber, bei reichlicher Überernährung mit Kohlenhydraten, das N-Minimum auf die normalen Minimalzahlen herabdrücken. Dieser Versuch spricht, worauf Grafe hinweist, gegen eine toxische Komponente.

**Keimdrüsen.** Der Einfluß der Keimdrüsen auf den Gesamtstoffwechsel ist bedeutend geringer als der der Schilddrüse, jedoch von den meisten Forschern, die auf diesem Gebiete arbeiteten, nachgewiesen. Loewy und Richter sahen bei Hunden nach Kastration Absinken des G.U. um 13—20%, Paechtner bei Rindern um 15%; auch Heymans fand an kastrierten Tieren einen niedrigeren G.U. Die gegenteiligen Befunde von Klein und Bertschi lassen sich nach Grafe derart erklären, daß der Ausfall der Keimdrüsen durch andere Inkretorgane (Thyreoidea, Hypophyse) kompensiert wird. Hierfür spricht vor allem, daß Kastration am schilddrüsenlosen Tier stets ein sehr ausgesprochenes Absinken des G.U. zur Folge hat (Korentschewsky, Eckstein und Grafe). Tsubura findet Verminderung des G.U. auch bei einseitiger Samenstrangunterbindung und Kastration des anderseitigen Hodens. Nach Transplantation von Keimdrüsen steigt der G.U. wieder.

Im prämenstruellen Stadium ist beim Menschen der G.U. nach Untersuchungen von Rowe und Eakin, Snell und Rowntree, die 350 Versuchspersonen untersuchten, Hafkesbring und Collet erhöht, während der Menstruation erniedrigt. Blunt und Ige und Wiltshire gelangten zu entgegengesetzten Resultaten. Der Einfluß der Menstruation bzw. Prämenstruation scheint jedenfalls an der Grenze der auch normalerweise vorkommenden Stoffwechselschwankungen zu liegen.

Ein Einfluß der Keimdrüsen auf den Umsatz kann auf Grund der vorstehend erwähnten Untersuchungen als sicher bestehend angenommen werden, jedoch ist er nicht von einer Größenordnung, die für ein wesentliches Mitwirken des Inkretes der Keimdrüsen bei der Regulation des Umsatzes spricht. Der Mechanismus der Wirkung des Keimdrüseninkretes ist noch unbekannt.

**Hypophyse.** Die Wirkung der Hypophyse auf den Energieumsatz scheint keine einheitliche zu sein, vielmehr wirken Vorder- und Hinterlappen verschieden. Aschner und Porges sahen nach Exstirpation des Vorderlappens bedeutende Herabsetzung des G.U. Benedict und Homans fanden nach Exstirpation der gesamten Hypophyse (bis auf einen kleinen Rest des Vorderlappens) Erniedrigung des Umsatzes um durchschnittlich 20—30%. Der R. Q. war hierbei nicht geändert.

Bernstein und Falta erzielten durch Injektion von Hinterlappenpräparaten Umsatzsteigerungen von maximal 20% (R. Q. hierbei unverändert), bei

Injektion von Vorderlappenpräparaten unter Erhöhung des R. Q. Herabsetzung des Umsatzes. Arnoldi und Leschke bestätigten die Verschiedenheit der Wirkung von Vorder- und Hinterlappenpräparaten. Bei Hypoplasie der Keimdrüsen finden sich Vergrößerungen von Schilddrüse und Hypophyse, wahrscheinlich als Ausdruck einer kompensatorischen Funktionssteigerung. In derartigen pathologischen Fällen ist eine Rolle der Hypophyse als Regulationsmechanismus der Stoffwechselgröße naheliegend, und es ist der Schluß wohl gerechtfertigt, daß auch unter normalen Bedingungen der Hypophyse irgendwelche Bedeutung für die Regulation des G.U. zukommt.

**Nebenniere, Adrenalin.** Die Wirkung der Nebenniere auf den Gesamtumsatz ist einheitlicher; Athanasiu und Gradinescu fanden nach Nebennierenexstirpation deutliches Absinken des G.U.; dieser Befund wird von Aub, Forman und Bright bestätigt, von Marine und Baumann bestritten. Jedoch macht Grafe auf Widersprüche in den Befunden von Marine und Baumann aufmerksam; aus neueren Untersuchungen von Gayda (1) geht außerdem hervor, daß beim Frosch nach Zerstörung der Nebennieren durch Kauterisation die Wärmeproduktion bis auf  $\frac{1}{3}$  der Werte vor dem Eingriff absinkt. Besonders wertvoll sind die Untersuchungen von Mc Iver und Bright, die an Katzen nach Ausschaltung beider Nebennieren ein Sinken des Umsatzes und nach Ausschaltung der einen und elektrischen Reizung der anderen Nebenniere, wobei eine Wirkung auf Thyreoidea und Leber verhindert wurde, eine Umsatzsteigerung von etwa 20% erhielten.

Bei subcutaner Injektion von Adrenalin beim Menschen wurden stets Steigerungen des Umsatzes gefunden [Fuchs und Roth, Bernstein und Falta (2), Sandiford (1), Bornstein (1), Arnoldi und Leschke], nach umfangreichen Untersuchungen von Boothby und Rowntree betragen die durchschnittlichen Steigerungen 30—60% (cf. Giaja und Chahovitsch, Aub und Taylor, Bornstein und Müller). Die Steigerung des Umsatzes durch Adrenalin geht in 1—1½ Stunden zur Norm zurück. Eine Steigerung des N-Umsatzes bei der Umsatzerhöhung durch Adrenalin wird vor allem bei unterernährten Tieren angegeben (Paton, Eppinger, Rudinger und Falta).

Der R. Q. ist am Anfang der Wirkung gesteigert, im weiteren Verlauf herabgesetzt [Bornstein und Müller (2)]; bei der Adrenalinwirkung werden demnach, wie man auch aus der Wirkung auf die Zuckermobilisation erwarten sollte, in erster Linie Kohlenhydrate verbrannt, erst später, bei zunehmender Erschöpfung der Kohlenhydratdepots, Fette. Hiernach müßte die Steigerung des R. Q. nach Adrenalin auch vom Ernährungszustand der Tiere abhängen und um so höher sein, je besser und kohlenhydratreicher das Tier ernährt wurde. In der Tat beweisen dies die Versuche von Lusk und Riche (1) und von Weiß und Reiß. (Es ergibt sich demnach eine gewisse Übereinstimmung der Wirkung des Adrenalins und der von körperlicher Arbeit auf den Stoffwechsel.) Jedoch ist von Wertheimer (s. S. 438 unter „Insulin“) auch ein direkter Einfluß des Adrenalins auf den Fettstoffwechsel nachgewiesen worden.

Daß die Nebenniere ein wichtiges Regulationsorgan des Stoffwechsels darstellt, ist nach den angeführten Befunden sehr wahrscheinlich; den direkten Beweis hierfür erbrachte Giaja (2). Giaja fand, daß nach Nebennierenexstirpation keine Steigerung des Umsatzes bei Kälte eintrat; die Nebennieren spielen demnach bei der Wärmeregulation eine ausschlaggebende Rolle. Aub

nimmt an, daß die Nebenniere bei raschen Stoffwechselsteigerungen, die Schilddrüse bei längere Zeit anhaltender Umsatzerhöhung wirksam ist. Vielleicht ist auch die Umsatzsteigerung beim experimentellen Skorbut des Meerschweinchens, bei dem die Nebennieren vergrößert sind, auf erhöhte Nebennierentätigkeit zurückzuführen (Chahovitch).

Über den Mechanismus der Adrenalinwirkung sind folgende Hypothesen möglich:

1. Indirekte Wirkung. a) Durch die Gefäßwirkung wird die Zirkulation verändert, hierdurch könnten dann (sekundär) Erregungsprozesse oder Erregbarkeitssteigerungen — zentral oder peripher — ausgelöst werden, die eine Veränderung des Umsatzes zur Folge haben könnten; auch durch Veränderung der Versorgung mit  $O_2$  und Nährmaterial infolge der Gefäßwirkung wäre eine Beeinflussung der Oxydationsintensität möglich. Als ausschließliche Folge der Kreislaufwirkung jedoch ist die Wirkung auf den Umsatz nicht aufzufassen, da Adrenalin auch am überlebenden Präparat wirksam ist.

b) Durch die Hyperglykämie (= vermehrtes Angebot von Nährmaterial). Nach Untersuchungen von Boothby und Sandiford (2) ist aber bei Blutzuckererhöhung um  $0,1\%$  durch vermehrte Zuckerzufuhr der Umsatz nur um  $9\%$  gesteigert, unter der Wirkung des Adrenalins beträgt hingegen die Erhöhung des Blutzuckerspiegels nur  $0,037\%$ , des Umsatzes  $20\%$ . Natürlich schließt dies eine Mitwirkung der Hyperglykämie bei der Umsatzsteigerung nicht aus, auch eine Mitwirkung der Kreislaufkomponente erscheint durchaus möglich.

Vielleicht ist auch daran zu denken, daß durch Adrenalin der Erregungszustand der Zellen erhöht wird, es könnte dann eine geringere Steigerung des Zuckerspiegels eine größere Erhöhung des Umsatzes als normalerweise hervorrufen. Eine periphere Erregbarkeitssteigerung ist am isolierten Muskel von Guglielmetti nachgewiesen worden.

2. Direkte Wirkung (Wirkung auf die Erfolgsorgane selbst). Daß Adrenalin auch am isolierten Präparat die Oxydationen steigert, ist von Barcroft und Dixon, von Rohde und Ogawa am isolierten Herzen, von Evans und Ogawa am Starlingschen Herz-Lungenpräparat nachgewiesen worden.

Die Adrenalinsekretion selbst wird, wie aus den Untersuchungen von Cannon und de la Paz und von Cannon und Hoskins hervorgeht, durch nervöse Impulse reguliert; diese Befunde, denen von Stewart und Rogoff widersprochen wurde, konnten neuerdings von Kellaway bestätigt werden.

**Insulin.** Im Rahmen dieser Zusammenstellung interessiert das Insulin nur insoweit, als es auf den Gesamtstoffwechsel einwirkt. Da das Insulin vorzugsweise in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift, werden wir die Wirkung weniger in einer Steigerung der Gesamtoxydationen als in einer Verschiebung der verbrennenden Nahrungsstoffe an ihrer Beteiligung am Gesamtstoffwechsel zu erwarten haben.

Auch das Insulin ist, ähnlich wie das Adrenalin, peripher wirksam. Burn und Dale zeigten, daß am überlebenden Herzen mehr Zucker aus dem Blut bzw. der Durchströmungsflüssigkeit verschwindet als es der Mehrausscheidung an  $CO_2$  entspricht. An weiteren Versuchen an dezerebrierten Katzen konnten Burn und Dale nachweisen, daß etwa zweimal soviel Zucker verschwindet als verbrannt sein kann, vor allem, daß der R. Q. hierbei = 1,0 ist. Eine Umwandlung des Zuckers in Fett konnte also, falls der beobachtete R. Q. einem wirklichen Verbrennungs-R. Q. entsprach, nicht in Frage kommen, vielmehr

mußte in der Stoffwechselsteigerung nach Insulin der Ausdruck einer oxydativen Synthese von Traubenzucker zu Glykogen gesehen werden. Tsubura (2) weist allerdings darauf hin, daß beim hypoglykämischen Prozeß Acidose besteht, auch hieraus ließe sich eine vorübergehende Steigerung des R.Q. wenigstens teilweise erklären. Die Befunde von Burn und Dale wurden von mehreren Forschern bestätigt und erweitert; auch Taylor und Olmsted sahen nach Insulin bei dekapitierten Katzen eine Steigerung des R.Q. auf 1,0 eintreten; Bouckart und Stricker fanden, am Calorimeter von Noyons arbeitend, bei permanenter Infusion von Lösungen mit Zucker + Insulin die aus der verschwundenen Zuckermenge berechnete Wärmemenge fünfmal so groß wie die tatsächlich gemessene. Ähnliche Werte erhielt auch Lamers. Lamers fand, daß nach Verabreichung von Glucose und Insulin die Zuckerverbrennung unter Erhöhung des R.Q. ansteigt, aber nur 21% des gesamten aus dem Blute verschwindenden Zuckers beträgt. Nach sehr exakten Versuchen von E. A. Müller am Herzlungenpräparat nach Starling verschwindet 10–20mal soviel Glucose aus dem Blute, als verbrannt wird. Auch von Pezerico wurden neuerdings die Befunde von Burn und Dale in jeder Weise bestätigt; weiterhin fand Pezerico die interessante Tatsache, daß durch Insulin der abnorm niedrige R.Q. von Herzen pankreasloser Tiere zur Norm erhöht wurde. Analoge Beobachtungen am Menschen machten Kellaway (2) und Hughes: Unter Steigerung des G.U. und des R.Q. verschwand aus dem Blute nach 10 Einheiten Insulin mehr Zucker als verbrannt sein konnte. Hawley und Murlin finden ebenfalls am Kaninchen nach Insulin Steigerung des Umsatzes und des R.Q., und zwar sinkt der Fettumsatz pro Kilogramm Tier und Stunde von durchschnittlich 1,0 g auf 0,06 g; auch in ihren Versuchen war der Zuckerschwund größer als es der aus dem Respirationsversuch berechneten verbrannten Zuckermenge entsprach.

Eine vermehrte Verbrennung von Kohlenhydraten unter der Insulinwirkung ist jedenfalls nicht zweifelhaft; in Analogie zu den Vorgängen bei körperlicher Arbeit muß angenommen werden, daß der Schwund der Kohlenhydratvorräte in den späteren Stadien der Insulinwirkung durch Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate gedeckt wird oder mindestens eine Einsparung durch zunehmende Verbrennung von Eiweiß und Fett eintritt. Ein derartiger Prozeß ist auch sowohl von Tsubura (2) wie von Gabbe festgestellt worden: im ersten Stadium der Insulinwirkung Erhöhung, im zweiten Erniedrigung des R.Q., beide Autoren führen folgerichtig diese Beobachtung auf das Fehlen disponibler Kohlenhydrate im weiteren Verlauf der Insulinwirkung zurück. Es ist von Interesse, daß Lublin bei Diabetikern, deren Reserven an Kohlenhydraten gering sind, die Steigerung des R.Q. nach Insulin vermißte, allerdings fanden Fitz, Murphy und Grant das Gegenteil (vgl. auch den Befund von Pezerico am isolierten Herzen). Auch E. und L. Hédon finden am pankreasdiabetischen Hunde, im Gegensatz zu den Befunden Lublins, nach Insulin Steigerung des R.Q.

Über den zeitlichen Verlauf der Umsatzsteigerung nach Insulin gibt Gabbe an, daß sie erst im zweiten Stadium der Insulinwirkung einsetzt, während Noyons, Bouckart und Sierens im Gegenteil hierzu, in Übereinstimmung mit Heymans und Matton, im tief hypoglykämischen Stadium sogar eine Verminderung des Umsatzes feststellten. Alle genannten Untersuchungen beziehen sich natürlich auf das Stadium vor dem Einsetzen der hypoglykämischen

Krämpfe; daß diese selbst eine Umsatzsteigerung bedingen, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

Kellaway und Hughes vermißten bisweilen überhaupt eine Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs unter Insulin; jedenfalls ist die charakteristische Wirkung weniger in einer Erhöhung der Gesamtoxydationen als in einer Verschiebung des Anteils der verbrennenden Nährstoffe im ersten Stadium zugunsten der Kohlenhydrate und im zweiten Stadium zugunsten der Fette zu sehen. Es ist demnach wohl anzunehmen, daß das Insulin das Verhältnis regulatorisch beeinflusst, in welchem Kohlenhydrate und Fette sich am G.U. beteiligen.

Es ist von großem Interesse, daß nach Versuchen von Wertheimer die Wirkung des Insulins auf den Fettumsatz ein direkte zu sein scheint, nicht nur als Folge der primären Wirkung auf den Kohlenhydratumsatz. Wertheimer fand, daß beim hungernden Hund durch Phlorrhizininjektion das sonst stets hervorgerufene Auftreten einer Fettleber durch Insulin gehemmt wurde; Adrenalin wirkte ähnlich, aber weit schwächer. Auch das Verschwinden des Fettes aus der Fettleber und der Ersatz durch Glykogen wird durch Insulin und Adrenalin gefördert; bei Normaltieren verhindert also das Insulin die Fettmobilisation und -wanderung nach der Leber, bei Tieren mit Hungerfettleber wird dagegen die Umwandlung von Fett in Kohlenhydraten durch Insulin begünstigt. Gentile brachte eine weitere Stütze dafür, daß Insulin unabhängig von der Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel unmittelbar in den Fettstoffwechsel eingreift, er fand eine Fettabnahme bei 18 Stunden langer Durchströmung der Leber pankreasloser Hunde (von 10—12%) nur nach Zusatz von Insulin und Glucose.

Eine weitere Frage — die allerdings in den Rahmen dieser Abhandlung eigentlich nicht hineinpaßt und deshalb nur gestreift wird — ist es, wodurch die Sekretion des Insulin selbst reguliert wird; ein derartiger Mechanismus würde also sekundär von Einfluß auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sein. Wie bei allen Inkreten, ist auch beim Insulin die Abhängigkeit der Sekretion vom Nervensystem und anderen Inkreten nachgewiesen. Burn und Marks (2) fanden die Insulinwirkung stärker (die Adrenalinhyperglykämie schwächer) nach Splanchnicusdurchtrennung wie nach Exstirpation der Thyreoidea. Durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz ließ sich diese Wirkung wieder aufheben.

In der soeben erschienenen wichtigen Arbeit von O. Loewi über das Wesen der Wirkung des Insulins und des von ihm neu entdeckten antagonistischen Glykamins wird auch weitgehend die Regulation der Insulinsekretion geklärt; danach kommt sie zum Teil dadurch zustande, daß auftretende Hyperglykämie das vagale Insulinsekretionszentrum reizt, wahrscheinlich besteht außerdem auch eine gegenseitige hormonale Regulierung zwischen Insulin und Glykamin.

Grafe und Meythaler haben neuerdings festgestellt, daß bei Injektion von Glucoselösungen in die Arteria pancreatico-duodenalis die Blutzuckerkurve konstant blieb oder sogar meist absank, während bei Injektion in die Arteria femoralis der bekannte Anstieg erfolgte. Grafe nimmt daher an, daß auch der Gehalt des Blutes an Traubenzucker direkt die Insulinproduktion reguliert, jedoch ist nach O. Loewi der Ausfall der Grafeschen Versuche als Reizwirkung der stark hypertonischen Glucoselösung aufzufassen.

**Milz.** Über den Einfluß der Milz auf den Gesamtstoffwechsel lauten die Angaben noch widersprechend. Stolz findet einige Wochen nach der Splen-

ektomie ein Ansteigen des G.U., der erst nach 2 Jahren wieder zur Norm zurückkehrt; auch Peracchia findet bei jungen Hunden bei Entmilzung nach Abklingen des Operationshocks eine Steigerung des G.U. um 20—25<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, nach 30 bis 40 Tagen ein Absinken auf Steigerungswerte von 3—4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; bei älteren Tieren tritt nur eine Steigerung von 12—16<sup>0</sup>/<sub>0</sub> auf. David und Baumann erhielten dagegen nach Splenektomie keine deutliche Steigerung des Umsatzes bei Kaninchen; Asher und Nakayama fanden bei Hunden nach Entmilzung den G.U. wenig verändert, und Asher und Takahashi endlich sahen bei entmilzten Ratten nur bisweilen eine Erhöhung des Umsatzes, meist sogar eine Verminderung. Auch Aszódie findet bei weißen Ratten den Umsatz nach Milzexstirpation bisweilen erhöht, bisweilen erniedrigt. Ein deutlicher und einheitlicher Einfluß der Milz auf den Ruheumsatz scheint demnach nicht vorhanden zu sein; jedoch ist die Milz von Bedeutung für andere Vorgänge im Gesamtstoffwechsel: Entmilzte Ratten reagieren auf Sauerstoffmangel mit stärkerer Steigerung des Umsatzes als Normaltiere (Asher und Takahashi), vor allem steht aber die spezifisch-dynamische Wirkung in Abhängigkeit von der Milzfunktion (s. S. 474).

Zum Schluß dieses Abschnittes sei eine Übersichtstabelle von A. Loewy, durch einige Angaben erweitert, über den Einfluß von Organen und Inkreten auf den Umsatz wiedergegeben.

Tabelle 21.

Organ	Inkret	Effekt
Schilddrüse . . . . .	Thyreoidin	steigernd
Entfernung der Schilddrüse . . . . .	—	senkend
Keimdrüsen . . . . .	Ovarialextrakt	steigernd
Entfernung der Keimdrüsen . . . . .	—	senkend
Nebennieren . . . . .	Adrenalin	steigernd
Entfernung der Nebennieren . . . . .	—	senkend
Milz . . . . .	—	unsicher
(Pankreas) . . . . .	Insulin	steigernd
Hypophyse, Vorderlappen . . . . .	— Präparate	senkend
Hypophyse, Hinterlappen . . . . .	„	steigernd
Exstirpation der Hypophyse (gesamt) . . . . .	—	senkend

### 5. Nervöse Regulation des Umsatzes.

Die Abhängigkeit des Stoffwechsels vom Nervensystem ist durch eine große Reihe von Untersuchungen erwiesen. Hierbei scheidet man gewöhnlich die Muskelarbeit aus, die die größtmögliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels hervorruft und durch nervöse Impulse reguliert wird.

Am gründlichsten ist die Störung der chemischen und physikalischen Wärmeregulation durch Eingriffe am Zentralnervensystem erforscht worden. Nachdem der Verlust der Wärmeregulation durch Halsmarkdurchschneidung bereits von Pflüger festgestellt war, lautete die weitere und eingehendere Fragestellung nach den Zentren und Bahnen dieser nervösen Impulse. Auf diese rein neurologische Fragestellung kann hier aber nicht eingegangen werden, es sei nur darauf hingewiesen, daß sich das Fieberzentrum im Corpus striatum (Aronson und Sachs), das Wärmezentrum im Tuber cinereum (Isenschmid

und Krehl) befindet. Ein besonderes Eiweißzentrum in der Nähe der sympathischen Zentren vermuten Aschner, Leschke, Leschke und Schneider, Brugsch, Dresel und Lewy. Ein übergeordnetes Zentrum für den Gesamtstoffwechsel scheint nach Isenschmid und Krehl, Schneider und Leschke nicht vorhanden zu sein. Das Zentrum für den Zuckerstoffwechsel (Zuckerstich) liegt in der Nähe der sympathischen Zentren (Karpus und Kreidl).

Bei Durchschneidung des obersten Brustmarkes werden die Bahnen der physikalischen, bei Durchschneidung des Halsmarkes auch die Bahnen der chemischen Wärmeregulation unterbrochen (Freund und Grafe). Nach Freund wird auch bei Kombination von Brustmarkdurchtrennung und Durchschneidung der N. vagi unterhalb des Zwerchfells die chemische Wärmeregulation ausgeschaltet. Blobelt fand bei Hennen mit doppelter Vagusdurchtrennung ein Sinken des Umsatzes von 1352 cal/qm auf 1112 Calorien.

Nach Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation geht auch das Fiebervermögen verloren. Die Höhe des Umsatzes wird durch die Halsmarkdurchschneidung in keiner deutlichen Weise beeinflusst, jedoch tritt nach Brustmarkdurchtrennung ein erhebliches Ansteigen ein (bei Kaninchen um 100, bei Hunden um 50%). Von besonderem Interesse ist dabei das Verhalten des Eiweißumsatzes (Freund und Grafe, Isenschmid). Am besten sind die Verhältnisse aus folgender, abgekürzt wiedergegebener Tabelle (22) von Freund und Grafe ersichtlich.

Tabelle 22.

Durchschnittswerte aus Versuchen	Durchschnitts-N pro kg und Tag	Durchschnitt für Calorien aus Eiweiß in % der Gesamtcalorienproduktion
10 Normalversuche . . . . .	0,27	13,7%
8 Versuche Brustmarkdurchtrennung .	0,39	12,4%
10 Versuche Halsmarkdurchtrennung . .	0,54	23,0%

Während bei Brustmarkdurchschneidung der Anstieg der N-Ausscheidung dem Anstieg der Gesamtwärmeproduktion proportional verläuft, wird diese Proportionalität bei Durchtrennung des Halsmarkes aufgehoben, und es ergibt sich dann ein Anwachsen des Eiweißanteils an Gesamtumsatz um fast 100% des Ursprungswertes. Freund und Grafe nehmen auf Grund ihrer Versuche nervöse Bahnen an, die im Halsmark verlaufen und dämpfend auf den N-Umsatz einwirken.

Es ist von großem Interesse, daß Wertheimer neuerdings auch die Abhängigkeit des Kohlenhydrat- und des Fettstoffwechsels von nervösen Impulsen nachgewiesen hat. Nach Durchschneidung des zuführenden Nerven ist der Muskel nicht mehr imstande, seinen Glykogenvorrat für den Gesamtstoffwechsel nutzbar zu machen, er behält im Hunger seinen Glykogenvorrat, während sämtliche anderen Organe ihre Glykogenvorräte verbrauchen. Wird umgekehrt ein Muskel durch Hunger glykogenarm gemacht und dann vom zuführenden Nerven abgetrennt, so kann er bei Auffütterung im Vergleich zum Kontrollmuskel kaum mehr Glykogen ansetzen. Ein Einfluß der N. vagi auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel scheint dagegen nach Versuchen von Mir-



toviskij nicht vorhanden zu sein<sup>1</sup>. Wertheimer konnte weiter nachweisen, daß die beim Hunger und Phlorrhizinvergiftung auftretende Fettleber nach Durchschneidung des Brustmarkes ausbleibt; Durchschneidung des Brustmarkes unterhalb des 7. Brustwirbels ist dagegen ohne Einfluß. Es müssen also im Brustmark Bahnen verlaufen, die die Fettmobilisation beherrschen.

Die Abhängigkeit des Inkretsystems von nervösen Impulsen (also sekundäre Regulation des Stoffwechsels vom Nervensystem aus), ist verschiedentlich festgestellt worden, aus Untersuchungen Ashers und Mitarbeitern für die Schilddrüse, für das Pankreas von Brugsch und Mitarbeitern, für die Nebenniere von Cannon und de la Paz, Cannon und Hoskins, Kellaway, für Pankreas (Insulin) und Leber (Glykämie) neuerdings durch O. Loewi; die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn sind schon räumlich und sehr wahrscheinlich auch physiologisch sehr enge.

Im Anhang hierzu sei noch auf die Untersuchungen Grafes (4) über den Einfluß von Affekten auf den Gesamtstoffwechsel hingewiesen, es ergeben sich bei Depressions- und Freudenhypnosen meist geringe Steigerungen (maximal zu 25,2%), mitunter auch eine Abnahme (—5,3%) des Umsatzes, besondere Schlüsse können hieraus wohl kaum gezogen werden.

## 6. Eigenregulation der Zelle.

Das Vorhandensein von außerhalb der Zelle gelegenen Regulationsmechanismen für den Gesamtstoffwechsel steht außer Frage. Gleichwohl erscheint es aber sehr wohl möglich, daß diese Regulationsmechanismen erstsekundär herangezogen werden und daß die primäre Regulation durch die Zelle und ihre Tätigkeit bzw. Tätigkeitsprodukte selbst erfolgt.

Eine Veränderung der Oxydationsgröße ist möglich durch Veränderung der  $cH$ , durch Veränderung der  $CO_2$ -Spannung, durch Veränderung des osmotischen Druckes, endlich durch Veränderung des Milchsäurespiegels.

**Regulation durch Veränderung der  $cH$ .** Warburg (2) zeigte am befruchteten Ei von *Strongylocentrotus*, daß die Oxydationsgröße mit abnehmender  $H^+$  anstieg; ähnliche Befunde erhoben Loeb und Wasteneys. Ed. Grafe fand an Vogelblutzellen bei verschiedenen Ammoniakkonzentrationen mit zunehmender Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite bis zu einem Maximum eine Erhöhung der Oxydationen. Am ganzen Tier fand zuerst Chvostek bei HCl-Vergiftung (HCl in 0,2—0,3% Lösung 0,9 g pro Kilogramm) eine Abnahme der Oxydationen um 49,3%. Löwy und Münzer bestätigten neuerdings diesen Befund, sie fanden bei HCl-Vergiftung Erniedrigung des Umsatzes um 45—47%, und zwar auch dann, wenn eine Abkühlung des Tieres und Absinken der Körpertemperatur ausgeschaltet wurde. Atkinson und Lusk dagegen stellten nach HCl-Gaben eine Steigerung des Umsatzes um 6% fest. Loewy konnte durch mehrtägiges Verabreichen von 3 g Soda an einem Hunde eine Steigerung der Oxydationen um 30% hervorrufen, Waldbott fand bei Verabreichung von Säuren (0,6 und 1,25 g HCl und 2 g  $H_3PO_4$ )

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Nach neueren Versuchen von Hoffmann und Wertheimer wird der Glykogenstoffwechsel des Muskels vom Sympathicus beherrscht. Sympathektomierte Muskeln enthalten nach Strychninkrämpfen und bei Adrenalinvergiftung weit mehr Glykogen als die normal innervierten Kontrollmuskeln. Die Versuchsergebnisse sind nicht auf den veränderten Gefäßtonus zurückzuführen.

Steigerung des G.U. um 11,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, bei Verabreichung von Alkalien (2 g NaHCO<sub>3</sub>, 20 g MgO) Steigerung um 7,26<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Haldane, Wigglesworth und Woodrow erzeugten Acidose durch Verabreichung von 64 g NH<sub>2</sub>Cl über drei Tage und Alkalose durch Verabreichung von Bicarbonat; bei Acidose war der O<sub>2</sub>-Verbrauch herabgesetzt, bei Alkalose gesteigert. Aus der Mehrzahl der angeführten Untersuchungen geht hervor, daß im allgemeinen — auch wenn nicht alle Angaben übereinstimmen — bei Alkalosis der Stoffwechsel erhöht, bei Acidosis erniedrigt ist.

Ob eine Regulation der Oxydationen infolge Veränderung der CO<sub>2</sub>-Spannung auf dem Wege über die Veränderung der cH oder als CO<sub>2</sub> wirksam ist, kann mit den Methoden des Gesamtstoffwechsels nicht entschieden werden. Haldane, Wigglesworth und Woodrow nehmen eine Selbststeuerung der Gewebsatmung durch die Kohlensäurekonzentration an; starke CO<sub>2</sub>-Anhäufung dämpft die oxydativen Prozesse, verminderte CO<sub>2</sub>-Anhäufung facht sie an.

Man sollte annehmen, daß bei pathologischen Zuständen, die mit einer Veränderung des Säure-Basengleichgewichts einhergehen, der Einfluß der veränderten cH zum Ausdruck kommen müßte; jedoch lauten die Befunde widerspruchsvoll, und die Verhältnisse sind bei den untersuchten Krankheiten ja auch durch andere Vorgänge kompliziert. Auf die Mitteilung der diesbezüglichen Versuchsergebnisse kann deshalb hier verzichtet werden, die Literatur ist in der Zusammenstellung von Grafe (1) ausführlich berücksichtigt.

Da auf Grund der im vorhergehenden besprochenen Befunde die Wahrscheinlichkeit einer Regulation der Oxydationen durch die cH und eventuell durch die CO<sub>2</sub>-Spannung groß ist, können auf dem Umwege der Beeinflussung dieser Faktoren auch Atmung und Niere als Regulationsmechanismen des Umsatzes angesehen werden.

**Osmotischer Druck und Ionenwirkung.** Aus den Versuchen von Loeb und von Warburg an einzelligen Organismen geht die Abhängigkeit der Oxydationsgröße vom osmotischen Druck hervor. Am ganzen Tier und Menschen wurde von verschiedenen Untersuchern nach oraler Verabreichung von Salzen oder Injektion von hypertonen Lösungen Steigerung des Stoffwechsels beobachtet. Als erste beobachteten v. Mehring und Zuntz am Hunde nach oraler Verabreichung von NaCl eine Umsatzerhöhung (bestätigt von Stech, neuerdings am Menschen von Waldbott: nach Verabreichung von NaCl Umsatzerhöhung um 14,55<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Tangl (1) fand nach intravenöser Injektion an curaresierten Hunden nach vorheriger Nierenexstirpation Steigerungen des O<sub>2</sub>-Verbrauchs bis zu 39<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, Verzár unter gleichen Versuchsbedingungen bei Injektion physiologischer NaCl-Lösung Steigerung des Umsatzes bis zu 22,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, bei Injektion von 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> NaCl-Lösung Steigerung bis 43<sup>0</sup>/<sub>0</sub> und bei Injektion von 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>iger Lösung Steigerung bis zu 129<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. In diesen Versuchen konnte vermehrte Nierentätigkeit als Ursache der Umsatzsteigerung ausgeschlossen werden. Die Umsatzsteigerung bei Injektion physiologischer NaCl-Lösung spricht gegen eine alleinige osmotische Wirkung und für einen spezifischen Einfluß des NaCl. Hierfür sprechen auch die Versuche von Henriques, der nach Injektion verschiedener Neutralsalzlösungen (NaBr, NaJ, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaNO<sub>3</sub>, LiCl, Harnstoff), teils Abnahme des Umsatzes in geringem Maße (7,6—16,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), teils Gleichbleiben, teils sehr geringe Steigerungen fand (5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Leimdörfer sah — im Gegensatz zu den oben

zitierten Befunden — nach Injektion von 4<sup>0</sup>/<sub>10</sub>iger NaCl-Lösung am Kaninchen Herabsetzung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, Rueder, in Bestätigung und Erweiterung des Befundes von Leimdörfer, bei Injektion von 1,8—3<sup>0</sup>/<sub>10</sub>iger NaCl-Lösung geringe Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, bei 4,5—9<sup>0</sup>/<sub>10</sub>iger NaCl-Lösung nach einem kurzen Anstieg ein Sinken des Umsatzes.

Bei Ernährung von Hunden mit völlig salzfreier Kost ist — nach Versuchen von Bing — der G.U. höher als bei Salzzulage (3,2 g Chlorid). Im Gegensatz hierzu führte in Versuchen von Nakayama salzfreie Kost zu einem Absinken des Umsatzes. Hänel endlich fand bei zellsalzarmer Diät zuerst Steigerung, dann Absinken des Umsatzes, auch auf die Gewichtseinheit bezogen (cal/kg), das Minimum wurde in 5—6 Wochen erreicht, Kalizulage verlangsamte, Calcium beschleunigte das Absinken.

Zusammenfassend können wir wohl mit Grafe sagen, daß die Beeinflussungen des Umsatzes durch Veränderung des physikalischen-chemischen Milieus zwar geringfügiger Natur, aber doch scheinbar nachweisbar sind und gegebenenfalls für die Regulation des G.U. Bedeutung gewinnen können.

**Milchsäurespiegel.** Einen anderen Regulationsmechanismus, dessen Funktion unabhängig vom Nerven- und Inkretsystem gedacht werden kann, stellten Simonson und Riesser als wahrscheinlich hin. Simonson fand eine Parallelität zwischen der Höhe des Grundumsatzes, ausgedrückt durch den Quotienten cal/kg (Körpergewicht) und dem individuellen Erholungsvermögen (Geschwindigkeit der oxydativen Beseitigung der Milchsäure nach beendeter Arbeit = Rk) (s. S. 489). Diese Beziehung wurde zuerst zurückgeführt auf den verschiedenen Anteil der Muskulatur am Körpergewicht bei den verschiedenen Versuchspersonen; da die Muskulatur einen wesentlich höheren Eigenverbrauch hat als das Fettgewebe, muß der auf die Gewichtseinheit bezogene Umsatz bei muskulösen Versuchspersonen höher liegen als bei fettreichen. Wie aus einer Tabelle von A. Loewy (23) hervorgeht, können die Unterschiede in extremen Fällen recht beträchtlich sein.

Tabelle 23.

	Gewicht kg	O <sub>2</sub> /Minute G.U.	O <sub>2</sub> /Minute pro kg
Fettleibiger . . . . .	109	307	2,82
Normaler . . . . .	83	297	3,60

In ähnlicher Weise werden die Befunde von Benedict und Smith (8), die an „athletischen“ Versuchspersonen einen relativ hohen G.U. fanden, zu meist gedeutet. Jedoch darf aus Versuchen von Simonson und Riesser, die bei der Übung eine Erhöhung des Erholungsvermögens feststellten, geschlossen werden, daß bei derartigen Versuchspersonen auch das Erholungsvermögen gegenüber der Norm gesteigert ist. Besonders wertvoll in dieser Hinsicht sind Versuche von Ilzhöfer, der im Training eine Steigerung des G.U. um etwa 22<sup>0</sup>/<sub>10</sub> und auch — bei den gleichen Versuchspersonen — eine Verkürzung der „Nachwirkung“ der Muskelarbeit feststellte; eine Erhöhung des Erholungsvermögens darf aus der Verkürzung der „Nachwirkung“ angenommen werden.

(Der von der Zuntz'schen Schule übernommene Ausdruck „Nachwirkung“ fußt auf einer irrthümlichen Vorstellung des Oxydationsvorganges bei körperlicher Arbeit; siehe S. 477.)

Auch Herxheimer, Wissing und Wolff sowie d'Almeida beobachteten beim Training eine Erhöhung des G.U. Ferner konnte Simonson auch in pharmakologischen Versuchsreihen (Alkohol und Thyraden) nachweisen, daß zwischen der Höhe des Erholungsvermögens und des G.U. ein enger Zusammenhang bestand.

Eine gesetzmäßige kausale Beziehung zwischen der Höhe des G.U. und der Höhe des Erholungsvermögens erscheint demnach wahrscheinlich. Hierbei wird von der Tatsache ausgegangen, daß die Muskulatur den relativ größten Teil des Gesamtumsatzes bestreitet und eine Veränderung im Muskelstoffwechsel auch im Gesamtstoffwechsel zum Ausdruck kommen muß.

Die Erklärung dieses Zusammenhangs ist auf folgende Weise möglich: Durch Meyerhofs (5) Untersuchungen ist bekannt, daß die Größe der Oxydationen im Muskel von der Bildungsgeschwindigkeit der Milchsäure bestimmt wird; er spricht von einer Koppelung der Oxydationen mit der Milchsäurebildung. Es liegt nahe, in Analogie zu anderen gekoppelten biologischen Reaktionen eine gegenseitige Abhängigkeit anzunehmen, so daß auch umgekehrt die Intensität der Milchsäurebildung von der Oxydationsgröße abhängt. Für eine solche Beziehung lassen sich manche Anhaltspunkte finden. Eine Herabsetzung der cellulären Oxydationsfähigkeit muß notwendigerweise zu einer Anhäufung von Milchsäure und Erhöhung des Milchsäurespiegels führen. Anhäufung von Milchsäure muß aber nach bekannten Gesetzen eine Hemmung des Spaltprozesses herbeiführen, aus dem aus Kohlenhydraten Milchsäure entsteht. Okagawa konnte, am Durchströmungspräparate arbeitend, in der Tat nachweisen, daß Anhäufung von Milchsäure die Restitution hemmt. Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit setzt also auch die Milchsäurebildung und damit den G.U. herab. Umgekehrt muß eine primäre Steigerung des Oxydationsvermögens der Muskelzelle den Milchsäurespiegel im Muskel und Blut dem Werte Null annähern. Nun schwankt aber normalerweise der Milchsäurespiegel im Blut des ruhenden Menschen nur innerhalb enger Grenzen (etwa 10 mg-% Milchsäure); schon hieraus ergibt sich die zwingende Folgerung, daß jede Oxydationssteigerung, die den Milchsäurespiegel im Sinne einer Abnahme beeinflusst, durch vermehrte Milchsäurebildung, und jede vermehrte Milchsäurebildung durch vermehrte Oxydation ausgeglichen werden muß, wenn anders überhaupt eine Konstanz des Milchsäurespiegels erhalten bleiben soll. Aus alledem geht hervor, daß der Milchsäurespiegel im Muskel und auch wahrscheinlich der Spiegel im Blute die Intensität der oxydativen Restitution reguliert, und daß auf dem Wege über die Beeinflussung des Milchsäurespiegels Veränderungen der Milchsäurebildung die Oxydationsgröße, Veränderungen der Oxydationsgröße die Milchsäurebildung jeweils gleichsinnig beeinflussen.

### III. Abhängigkeit des Umsatzes von endogenen Faktoren.

Im folgenden gelangen diejenigen Faktoren zur Besprechung, die zwar von gestaltendem, aber nicht regulatorischem Einfluß auf die Höhe des Umsatzes sind. Als solche Faktoren müssen Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht

betrachtet werden. Der Fragestellung gemäß sind die Untersuchungen auf den genannten Gebieten vorwiegend statistischer Natur.

### 1. Alter.

Über den Einfluß des Alters beim heranwachsenden Individuum ist das ausführlichste Material von Benedict und Talbot mitgeteilt worden. Beim neugeborenen Kind und besonders bei Frühgeburten sind die Umsatzwerte pro Quadratmeter Oberfläche niedriger als beim Erwachsenen (Rubner und Heubner, nach Benedict und Talbot 459—732 cal/qm). Es erreicht dann der Umsatz allmählich in den nächsten 10—12 Wochen die Höhe des Umsatzes pro Quadratmeter bei Erwachsenen, der Umsatz steigt dann noch weiter und erreicht etwa mit einem Jahr ein Maximum; hier liegt der Calorienverbrauch pro Quadratmeter Oberfläche und Kilogramm Körpergewicht zu etwa 40% (= 57 cal/kg) über dem des Erwachsenen. Dann beginnt der Umsatz wieder abzufallen und sich dem Werte des Erwachsenen wieder zu nähern; das Absinken erfolgt zuerst ziemlich steil (bis zu 47 cal/kg im Alter von 4 Jahren), dann langsamer bis zum Alter von 13 Jahren (32 cal/kg). Der charakteristische Gipfel der Kurve am Ende des ersten Jahres ist zuerst von Sondén und Tigerstedt sowie Magnus, Levy und Falk (2) beobachtet worden. Die tiefen Werte beim Neugeborenen werden auf mangelnde Wärmeregulation und Anpassung an die veränderten Temperaturverhältnisse zurückgeführt (l. c. Grafe); Kaup und Grosse weisen in diesem Zusammenhang auf den vermehrten Wassergehalt der Neugeborenen (= geringere Masse an „aktivem Protoplasma“) hin. Im Greisenalter findet sich wieder eine Abnahme des G. U.; eine tabellenmäßige Zusammenstellung der Veränderung des Umsatzes mit dem Alter gibt A. Loewy (2).

Tabelle 24.

Alter in Jahren	Gewicht kg	Körperoberfläche qm	Pro qm und Minute	
			O <sub>2</sub> -Verbrauch	CO <sub>2</sub> -Ausscheidung
2½—11	11,5—26,5	0,627—1,094	175—154	150—122
10—16	30,6—57,5	1,205—1,834	159—132	133—109
22—56	43,2—88,3	1,516—2,441	129—111	105— 82
64—78	47,8—69,3	1,662—2,007	103— 87	86— 63

Bei Personen mit annähernd gleicher Oberfläche ist — ebenfalls nach einer Tabelle von A. Loewy — die Höhe des Umsatzes:

Tabelle 25.

	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	O <sub>2</sub> -Verbrauch		Verhältniszahlen des O <sub>2</sub> -Verbrauchs	
				absolut	pro kg	pro kg	pro qm Oberfläche
Knabe . . .	15	43,7	152	216,6	4,97	110	110
Mann . . .	24	43,2	148	195,8	4,53	100	100
Greis . . .	71	47,8	164	163,2	3,42	75	78

Der Stoffwechsel von Mädchen, Frauen und Greisinnen verhält sich wie 112 : 100 : 85.

## 2. Geschlecht.

Aus den umfassenden Beobachtungen von Harris und Benedict ergibt sich, daß der Umsatz bei Frauen etwas geringer ist als der bei Männern; im allgemeinen beträgt der Unterschied, auch nach den Untersuchungen von Du Bois (2) und von Means etwa 5—7%. Nach den Untersuchungen von Benedict und Talbot ist der Einfluß des Geschlechts bereits nach dem 1. Jahre festzustellen, er vergrößert sich dann stetig bis zu den Werten des Erwachsenen. Vielleicht ist diese Verschiedenheit der Ausdruck der durchschnittlich etwas größeren Fettpolster bei Frauen, es ist schon darauf hingewiesen, daß bei Fettleibigen der Umsatz pro Einheit Körpersubstanz geringer ist als bei Normalen (s. Tab. 23).

## 3. Körperlänge und Gewicht.

In den Formeln von Du Bois, von Harris und Benedict und von Dreyer, die die statistische Auswertung eines umfangreichen Untersuchungsmaterials darstellen, kommt der Einfluß der Körperlänge als den Umsatz mitbestimmender Faktor zum Ausdruck (s. S. 458). Gruber fand bei Untersuchung von 277 Versuchspersonen im Alter von 5—70 Jahren ganz unabhängig vom Alter pro Zentimeter Körperlänge einen Umsatz von 9,4 Calorien pro 24 Stunden. Benedict und Talbot fanden bei Untersuchungen an Kindern — besonders bei Knaben — bei Darstellung der Calorien pro Quadratmeter oder Kilogramm als Ordinate und der Körperlänge als Abszisse geringere Streuungen als bei Wahl der Oberfläche als Abszisse. Am geringsten waren die Streuungen allerdings bei Wahl des Gewichts als Abszisse; Benedict und Talbot empfehlen daher die Berechnung des voraussichtlichen Umsatzes bei Kindern nach dem Körpergewicht. Die von Benedict und Talbot hierfür angegebene Tabelle (26) sei auszugsweise mitgeteilt:

Tabelle 26.

Grundumsatz für 24 Stunden (Mädchen)	
Alter	Umsatz pro kg (Calorien)
12	30,9
13	28,8
14	26,7
15	24,6
16	22,6
17	21,2

Bei Menschen von gleichem Körpergewicht findet Benedict bei Männern Schwankungen pro Quadratmeter Oberfläche von 693—958 Calorien, bei Frauen von 633—958 Calorien; die Beobachtungen stützen sich auf ein Material von 136 Versuchspersonen.

Bei Durchuntersuchung eines größeren Materials (65 V.P.) konnten Kaup und Grosse feststellen, daß die größten Unterschiede des Grundumsatzes sich bei dem mittleren Typus an Größe und Gewicht, also beim „Normaltypus“

der Form fanden, daß dagegen die Extremvarianten an Körpergröße und Körperquerschnitt (Gewicht) mittlere Umsatzwerte aufweisen, die wenig Spielraum gewähren. Der Normaltypus der Form hat demnach die größte Freiheit in der Auswahl der Funktionsgröße, die Extremvarianten die geringste.

#### IV. Abhängigkeit des Umsatzes von exogenen Faktoren.

##### 1. Einfluß der aktuellen Umgebungstemperatur.

Obwohl seit Lavoisier der umsatzsteigernde Einfluß der Kälte bekannt ist, verdanken wir die ersten grundlegenden Untersuchungen auf diesem Gebiete Pflüger und später Rubner. Während der Stoffwechsel des Kaltblüters entsprechend der R.G.T.-Regel mit dem Wechsel der Temperatur sinkt und steigt, zeigt der Warmblüter ein Umsatzminimum bei einer mittleren Temperatur; beim Überschreiten einer Grenze nach unten wie nach oben steigt der Umsatz, letztere Erscheinung beruht auf dem Inkrafttreten der physikalischen Wärmeregulation; der Organismus arbeitet in diesem Falle also nach dem Prinzip einer Kältemaschine (vgl. Tab. 42 S. 468).

Plaut und Wilbrand finden bei Erhöhung der Temperatur über die übliche Umgebungstemperatur zunächst eine Einschränkung des Umsatzes, von ihnen als zweite Wärmeregulation bezeichnet. Die Berechtigung einer derartigen Bezeichnung erscheint jedoch fraglich, da man ebenso oder besser den niedrigsten Umsatz als den wahren Erhaltungsumsatz definieren könnte.

Das normale Verhalten der Wärmeregulation gilt aber nur solange, wie die Körpertemperatur konstant gehalten wird; nach Halsmarkdurchtrennung, die die Wärmeregulation aufhebt (Pflüger), verhält sich auch beim Warmblüter der Umsatz entsprechend der R.G.T.-Regel; bei Sinken der Körpertemperatur um 1 Grad C sinkt nach Pflüger (beim curaresierten Kaninchen) der Umsatz um etwa 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, beim Hund um etwa 7<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, bei Anstieg der Körpertemperatur um je 1 Grad C steigt der Umsatz beim Kaninchen um 5,7—6,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Der Temperaturkoeffizient liegt also etwa bei 2,0, auch aus Versuchen von Krogh ergibt sich ein durchschnittlicher Temperaturkoeffizient von 2,0. Diese Gesetzmäßigkeit gilt auch für das Fieber (in etwa 80<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Fälle, Literatur s. bei Grafe), hier beträgt nach den Untersuchungen besonders von Du Bois an 137 Fällen von Fieber verschiedensten Ursprungs der Temperaturkoeffizient etwa 2,4 (s. Abb. 9, entnommen der Abhandlung von Grafe).

Die Indifferenztemperatur, die mit dem Umsatzminimum zusammenfällt, wechselt nach dem Zustand der Bekleidung, Behaarung, Fettpolster usw., sie beträgt nach den Erfahrungen fast aller Untersucher beim bekleideten Menschen etwa 15—22 Grad C, beim Hunde 27 Grad, beim Meerschweinchen 30 Grad C. Benedict und Crofts (1) fanden beim Menschen bei Erniedrigung der Hauttemperatur durch Aufenthalt im Freien bei 4 Grad C keine Änderung des G.U. Lefèvre gab an, daß beim Menschen das Umsatzminimum nur bei vollständiger Ausschaltung der physikalischen und chemischen Wärmeregulation durch ein Bad von 36 Grad C möglich sei; gegen diesen Befund erhob Magne theoretische Einwände, die experimentelle Widerlegung erfolgte durch Benedict (3). Beim Vergleich der thermischen Indifferenztemperatur verschieden großer Tiere, wie Lapicque ihn anstellte, in der Weise, daß die Umsatzgröße pro Quadratmeter Oberfläche als Ordinate bei verschiedenen Außentemperaturen

als Abszisse eingetragen wurde, streben bei allen Tieren die Kurven einem Minimum zu, welches bei 700—800 cal/qm liegt; das Minimum liegt aber an verschiedenen Stellen der Abszisse, und zwar um so näher der Eigentemperatur, je kleiner das Tier ist.

Die chemische Wärmeregulation scheint beim Menschen nur in geringem Grade vorhanden zu sein. Die Fragestellung läuft auf den Nachweis einer bei Kälte vermehrten Wärmeproduktion ohne Muskelzittern und Bewegungen oder auch nur Spannungen hinaus. Loewy wie Johansson fanden nur bei Zittern Ansteigen des Umsatzes bei Kälte, in der Mehrzahl der Versuche wurde ein Ansteigen völlig vermißt. Aus den Versuchen von Geßler, die er allerdings nur an einer Versuchsperson (an sich selbst) anstellte, geht bei dem Abkühlungsreiz des Entkleidens bei Zimmertemperatur von 14—15 Grad C auch

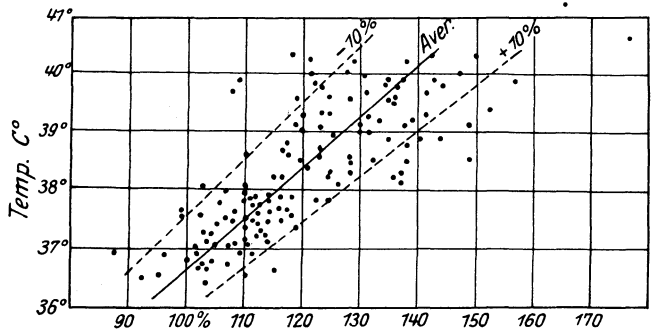


Abb. 9. Verhalten des Stoffwechsels Fiebernder mit steigender Körpertemperatur. (Nach Grafe.)

bei völliger Muskelruhe ein Ansteigen des Umsatzes um durchschnittlich 16% hervor. Auch die Versuche von L. Hill, Campbell und Hayrod sprechen für das Vorhandensein einer chemischen Wärmeregulation beim Menschen; es wurde das Kühlvermögen der Luft an der Haut bei verschiedenen Temperaturen gemessen und es ergab sich bei Außentemperaturen bis zu 0,5 Grad C eine Steigerung gegenüber den Zimmerwerten von 0,99—1,18 Millicalorien pro Quadratcentimeter auf Werte von 1,29—1,55, auch bei Ausschluß jeden Zitterns; hieraus folgert Hill, daß nicht nur die Wärmeabgabe, sondern auch die Wärmeproduktion erhöht ist. Daß auch beim Menschen eine chemische Wärmeregulation vorhanden zu sein scheint, ist wohl nicht zweifelhaft, jedoch ist das Ausmaß derselben geringfügig und scheint vor allem, worauf auch später noch zurückzukommen sein wird, individuell sehr verschieden zu sein.

Von Interesse ist der Befund Geßlers, daß beim Hund die Erhöhung des Umsatzes bei Abkühlung nur durch Mehrverbrennung N-freier Substanz erfolgt.

Als Erfolgsorgan der chemischen Wärmeregulation muß wohl vorwiegend die Leber angesprochen werden. Bei curarisierten Kaninchen ist, wie Freund und Schlagintweit nachwiesen, die Wärmeregulation bei vollkommener Muskellähmung noch erhalten (im Gegensatz zu den Untersuchungen Pflügers, bei denen die Curaredosen zu hoch lagen). Jedoch erscheint es nicht unmöglich,



daß der Muskelstoffwechsel auch ohne Muskeltätigkeit erhöht ist. Freund und Janssen konnten dann auch nachweisen, daß nach Ausschaltung der cerebros spinalen Innervation beim Muskel eine deutliche Erhöhung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs bei Kälte stattfindet, wenn die mit den Gefäßen in die Muskeln eintretenden Nerven noch intakt sind. Den positiven Nachweis, daß das hauptsächlichste Erfolgsorgan der chemischen Wärmeregulation die Leber sei, wurde von Kestner und Plaut (2) geführt; nach Entnervung der Leber wird beim Hunde die Fähigkeit zur chemischen Wärmeregulation bedeutend eingeschränkt. Über den Anteil der chemischen und physikalischen Wärmeregulation bei den verschiedenen Tierarten gibt Plaut folgende Übersicht:

Tabelle 27.

	Vögel	Schnabel- tiere	Beutel- tiere	Nager	Insekten- fresser	Fleder- maus	Huftiere	Raub- tiere	Mensch
Muskelreaktion . . . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nahrungsaufnahme . . . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leberregulation . . . . .	+	+	+	+	—	—	—	+	—
Gefäßregulation . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Schweißsekretion . . . . .	—	—	—	+	—	—	+	—	+
Polypnoe . . . . .	+	—	+	—	?	?	—	+	—

(Vgl. auch Groebbels, der beim Igel gute, beim Maulwurf schlechte chemische Wärmeregulation fand.)

Die Fähigkeit zur chemischen Wärmeregulation ist nach Methoden von Giaja und Geßler zahlenmäßig feststellbar; die Autoren benutzten, scheinbar unabhängig voneinander, die Methoden auch für pharmakologische Fragestellungen. Beide Methoden beruhen auf dem gleichen Prinzip: Vergleich des minimalen Ruheumsatzes mit dem bei einem bestimmten Abkühlungsreiz gefundenen. Das exaktere Verfahren stellt das von Giaja dar, allerdings arbeitete Giaja (2) an Tieren, Geßler am Menschen, und die genaue Übertragung der Methode Giajas auf den Menschen dürfte auf praktische Schwierigkeiten stoßen.

Tabelle 28.

Tierart	Calorien pro qm und 24 Stunden		Stoffwechsel- quotient
	Maximalumsatz	Minimalumsatz	
Weißer Ratte . . . . .	3058	839	3,6
Weißer Maus . . . . .	4350	1264	3,4
Distelfink . . . . .	6556	1534	4,2
Würger . . . . .	5703	1654	3,3

Beim Warmblüter steigt der Umsatz beim Sinken der Außentemperatur bis zu einem Maximalwert an, der bei weiterem Sinken der Temperatur nicht mehr überschritten wird („Spitzenstoffwechsel“). Diesen maximalen

Stoffwechsel setzt nun Giaja in Beziehung zum minimalen Umsatz bei der Indifferenztemperatur, den Quotienten: Spitzenstoffwechsel/G.U. bezeichnet Giaja als „Stoffwechselquotient“. Tabelle 28 zeigt den Stoffwechselquotienten bei einigen Tierarten (abgekürzt).

Aus den Versuchsreihen Giajas ergab sich, daß bei einer Reihe von Tierarten der Stoffwechselquotient eine ziemlich konstante Größe, etwa 3,5, ist; hieraus schließt Giaja, daß der Umsatz bei Abkühlung denselben Grundgesetzen (energetische Flächenregel) wie der Erhaltungsumsatz folgt. Adrenalin steigert interessanterweise, wie Giaja und Chahovitch zeigten, nur den G.U., aber nicht den „Spitzenstoffwechsel“, so daß der Stoffwechselquotient unter Adrenalin = 1,0 wird. Auch nach Nebennierenexstirpation wird, aus umgekehrtem Grunde, der Stoffwechselquotient = 1, es tritt hier bei Kälte keine Steigerung des Umsatzes ein. Beim experimentellen Skorbut steigt nach Chahovitch der G.U. um 100% ohne Veränderung des Spitzenstoffwechsels; die Fähigkeit zur Wärmeregulation ist also auch hierbei eingeschränkt. Weiterhin konnte Chahovitch (2) auch bei Phosphorvergiftung an Ratten zeigen, daß der G.U. um 50%, der Spitzenumsatz um 75% vermindert wird, wobei ebenfalls der Stoffwechselquotient = 1,0 wird.

Geßler mißt die Erhöhung des Umsatzes beim Kältereiz des Entkleidens bei einer Zimmertemperatur von 14—15 Grad C in Prozenten des G.U. Er findet die Umsatzerhöhung stärker bei Tag als bei Nacht und stärker im Winter als im Sommer (Erhöhung des G.U. im Oktober-November 12—15%, Dezember-März 15—19%, April 13—17%; das Wärmezentrum ist demnach im Winter empfindlicher als im Sommer). Geßler und Laves finden bei mittleren Gaben von Pyramidon und kleinen von Alkohol, Dosen, die auf den G.U. ohne deutlichen Einfluß sind, beim Gesunden eine Abschwächung der Wärmeregulation. Es scheint also die Prüfung des Verhaltens der Wärmeregulation nach den geschilderten Verfahren eine feinere Reaktion darzustellen als die Prüfung der Beeinflussung des G.U.

Eine allgemeinere Anwendung der von Geßler an einer und an zwei Versuchspersonen ausgeführten Untersuchungen wird wahrscheinlich wegen der verschiedenen individuellen Ausprägung der Wärmeregulation auf Schwierigkeiten stoßen; abgesehen hiervon ist der Abkühlungsreiz einer definierten Temperatur wegen der verschiedenen Dicke der Haut und des Fettpolsters verschieden.

## 2. Einfluß der Jahreszeiten.

Die Frage nach der Existenz einer chemischen Wärmeregulation beim Menschen wird erweitert durch Einbeziehung der Saisonunterschiede in die Untersuchung; falls im Winter auch bei Zimmertemperatur der Ruheumsatz sich auf einem höheren Niveau befindet als im Sommer, würde hieraus auf das Bestehen einer chemischen Wärmeregulation geschlossen werden können.

Bei der Besprechung der Geßlerschen Versuche wurde bereits erwähnt, daß sich das Wärmezentrum im Winter in einem labileren Zustand als im Sommer zu befinden scheint. Geßler konnte nun auch weiterhin nachweisen, daß der G.U. vollkommen dem Verlauf der Außentemperatur (reziprok) entsprach und im Winter am höchsten, im Sommer am niedrigsten war. Bei einer Schwankungsbreite von  $\pm 5,5\%$  im Durchschnitt war der Umsatz bei Geßler:

Tabelle 29.

Monat	Umsatz (Calorien)
Oktober 1923 . . . . .	1657
Januar 1924 . . . . .	1754
April 1924 . . . . .	1635
Juli 1924 . . . . .	1575
Oktober 1924 . . . . .	1654

Die übrigen Monate liegen im regelmäßigen Wachsen und Fallen innerhalb der wiedergegebenen Werte. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß es sich hier um Versuche lediglich an einer Versuchsperson handelt. Analoge Angaben finden wir bei Palmer, wie Means und Gamble, die bei einer Versuchsperson im Sommer 19,2 cal/kg, im Winter 21,4 cal/kg bei gleichem Körpergewicht feststellten; auch Hafkesbring und Collet finden den G.U. bei kaltem Wetter höher als bei warmem und Fr. Müller (3) fand bei Kindern im Mai höhere Werte als im September, Lindhard dagegen im Sommer höhere Werte (2 Versuchspersonen).

Das größte Material zu dieser Frage verdanken wir Benedict, der eine größere Anzahl Versuchspersonen bis zu mehreren Jahren hindurch untersuchte. Bei den nicht unbedeutlichen Schwankungen (s. Tabelle 37) war kein Einfluß der Jahreszeit vorhanden. Auch in den Untersuchungen von Simonson an drei Versuchspersonen ließ sich kein deutlicher Einfluß der Jahreszeiten feststellen (vielleicht bei F. R. angedeutet) (s. Tab. 30).

Tabelle 30.

Vp.	Datum	Durchschn. G.U.	Bemerkungen
E. S.	Juni 1925	1077	Rekonvaleszenz
	Juli und August	1049	
	Dezember	1042	
	Januar und Februar 1926	1158	
	Mai	1106	
	1. bis 9. Juni	1136	
	10. bis 21. Juni	1051	
	22. Juni bis 14. Juli	1044	
O. R.	Juni und Juli 1925	1085	2 Monate Aufenthalt am Mittelmeer
	Oktober	1091	
	November und Dezember	1084	
	März und April 1926	—	
	Mai und Juni	975	
F. R.	November und Dezember 1925	1266	
	Januar und Februar 1926	1255	
	Mai und Juni	1194	

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 754. 1927.)

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß ein Einfluß der Jahreszeiten bisweilen nachweisbar ist, jedoch handelt es sich eher um Ausnahmen als um die Regel; der Grund für die widersprechenden Befunde dürfte in der verschiedenen individuellen Ausgestaltung der chemischen Wärmeregulation liegen.

### 3. Einfluß der geographischen Breite.

Widersprechend lauten auch die Befunde über das Verhalten des G.U. in den Tropen und der Arktis. Eijkmann fand weder bei Europäern noch bei Eingeborenen den G.U. in Batavia niedriger als im gemäßigten Klima, auch Sordelli findet den Umsatz in Buenos Aires so hoch wie in Europa. D'Almeida (1) hingegen konnte, in Bestätigung seiner früheren Befunde (4), in sorgfältigen Untersuchungen, am Zuntz-Geppertschen Apparat arbeitend, eine Erniedrigung des G.U. der Tropenbewohner gegenüber den Standardwerten nach Benedict um 16,2%, nach Du Bois um 13,6% feststellen. Montozo (zit. nach d'Almeida) erhielt am Benedict-Apparat ähnliche Resultate. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Knipping und Earle, die beide in den Tropen bei Eingeborenen wie bei Europäern den Umsatz niedriger finden, auch Bickl und Loewy finden im Wüstenklima eine Verminderung des G.U. gegenüber Berlin.

Lindhard (2) dagegen konnte in Grönland keine Erhöhung des Umsatzes feststellen.

Aus der Mehrzahl der mitgeteilten Befunde geht zweifellos ein Einfluß des Klimas (geographische Breite) in dem Sinne hervor, daß in den Tropen der Umsatz herabgesetzt ist; die abweichenden Resultate lassen sich wohl auch hier z. T. in individuellen Momenten, z. T. auch dadurch erklären, daß die Abweichungen im Verhältnis zu den auch normalerweise vorkommenden Schwankungen geringfügiger Natur sind.

### 4. Einfluß anderer klimatischer Faktoren.

**Hochgebirge.** Da der Einfluß des Hochgebirgsaufenthaltes im letzten Bande dieses Archivs aus der Hand eines Fachmannes wie A. Loewy eine zusammenfassende Darstellung gefunden hat, seien hier nur die summarischen Ergebnisse mitgeteilt.

Die Ergebnisse der deutschen Untersucher (in Prozent des Ruhewertes im Tiefland) hat A. Loewy in folgender Übersichtstabelle zusammengefaßt:

Tabelle 31.

Personen (Autoren)	Höhe (Ballon)					
	1600	2130	2900	3600	4560	5360
N. Zuntz . . . . .	0	0	0	—	+11,9—42,8	+14
v. Schroetter . . . . .	—	—	—	—	—	+14
A. Loewy . . . . .	—	+1,2	+9,0	+6,3	+29,1	—
Caspari . . . . .	—	0	—	—	+43,7	—
Waldenberg . . . . .	—	—3,0	+6,6	—	—	—
Kolmer . . . . .	—	+4,8	—	—	+17,3	—
Durig . . . . .	—	—	—	—	+19,3	—
G. Loewy . . . . .	—	—	—	+20,2	—	—
L. Zuntz . . . . .	—	—	+25,0	+16,5	+80,0	—
Jaquet . . . . .	+8,8	—	—	—	—	—

Erst bei Höhen über 3000 m pflegen also Umsatzsteigerungen aufzutreten, die den durch die vermehrte Ventilation hervorgerufenen Mehrverbrauch überschreiten. Als Ursache des erhöhten Umsatzes dürfte verzögerte Restitution von vorausgegangener Muskularbeit nicht in allen Versuchen auszuschließen sein. Nach Untersuchungen von Douglas, Haldane, Henderson und Schneider und von Schneider ist jedoch die Periode der Stoffwechselsteigerung, wenn überhaupt vorhanden, vorübergehender Natur, im Laufe mehrerer Wochen tritt Akklimatisation, d. h. Sinken des G.U. auf den Wert des Tieflandes ein.

Versuche im pneumatischen Kabinett, vor allem von N. Zuntz und seinen Schülern, ferner von Hasselbalch und Lindhard beweisen, daß reine Luftverdünnung keinen erhöhten Verbrauch verursacht.

Tabelle 32. Gaswechsel bei Luftverdünnung im pneumatischen Kabinett.  
(Nach L. Loewy.)

Person	Ba mm Hg	Atemvolumen		O <sub>2</sub> /Minuten (Mittelwerte)
		beobachtet	reduziert	
W.	750	5352	4867	222
	580	5122	3689	210
	440	5610	2984	216
A. L.	750	3940	3548	186
	584	4435	3179	176
	435	4697	2513	211
	360	5562	2473	203
N. Z.	758	4877	4460	228
	426	8355	4176	275
F. M.	758	5801	5343	248
	392	7731	3381	275
	384	5645	2478	223

Die Steigerung des Umsatzes im Hochgebirge scheint also für die Höhe als solche nicht kennzeichnend zu sein. Es sei auch darauf hingewiesen, daß als Anpassung des Organismus an die Verhältnisse im Hochgebirge Einstellung auf ein höheres Stoffwechselliveau bei der erschwerten Versorgung des Körpers mit O<sub>2</sub>, teleologisch betrachtet, durchaus unzweckmäßig wäre. Interessanterweise beobachteten Schneider, Truesdell und Clarke am Menschen bei Herabsetzung des Druckes auf 380 mm bei 42 Versuchspersonen in 75% der Fälle eine meist vorübergehende Herabsetzung des G.U. um 4,5—26% (Reversibel nach 4—8 Stunden). Für die hauptsächlich von deutschen Forschern gefundene Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs ist gleichwohl der O<sub>2</sub>-Mangel die erste Ursache, denn Loewy (4) konnte durch Sauerstoffzufuhr eine Senkung des Umsatzes bis auf die Normalwerte herbeiführen. Diese Befunde wurden von Herxheimer bestätigt, während Kestner, Peemöller und Schadow bei O<sub>2</sub>-Einatmung in großen Höhen keinen geringeren O<sub>2</sub>-Verbrauch beobachteten.

**Bestrahlung.** Auch die Wirkung der Bestrahlung wird zur Erklärung der Stoffwechselerhöhung im Hochgebirge herangezogen (Kestner, Dannmeyer,

Peemöller, Liebeschütz-Plaut). Doch scheinen nach den Untersuchungen Kestners auch hier individuelle Unterschiede vorzuliegen, bei Kestner selbst z. B. ein positiver Einfluß der Bestrahlung, bei Liebeschütz-Plaut Veränderungen nur innerhalb der Fehlergrenze der Methodik. In neueren Versuchen finden Kestner, Peemöller und Schadow unter Ausschluß von Temperatureinwirkungen den  $O_2$ -Verbrauch bei Himmelsstrahlung höher als im Zimmer. Diesen Befund führen die Autoren auf die Wirkung ultravioletter Strahlen (unter 320  $\mu\mu$ ) zurück<sup>1</sup>.

Campbell (1) findet dagegen bei ultravioletter Bestrahlung wie bei Bestrahlung innerhalb des sichtbaren Spektrums (223—770 wie 290—436) weder beim Menschen noch bei Ratten und Mäusen den G.U. verändert. Bei Bestrahlung von Kanarienvögeln mit Röntgenstrahlen fanden Barreto und Clark und Charama Steigerungen der  $CO_2$ -Ausscheidung um 50% (2 HED), einige Tage nach der Bestrahlung war die  $CO_2$ -Ausscheidung um 7—25% herabgesetzt.

**Seeklima.** Während das Hochgebirgsklima mit seinen Hauptfaktoren: verminderter Luftdruck und vermehrte Strahlung, in zuverlässiger Weise zu reproduzieren ist, stößt das Studium der Wirkung des Seeklimas auf den Gesamtstoffwechsel infolge des ständigen Wechsels der wirksamen Klimafaktoren (Luftfeuchtigkeit, Wind, Salzgehalt der Luft) auf größere Schwierigkeiten. Loewy und Müller fanden 1904 in Westerland auf Sylt an 3 Versuchspersonen um etwa 10% höhere Werte als in Berlin, dagegen 1908 am gleichen Orte sogar um 3,5% niedrigere Werte. Kestner und Häberlein konnten in Wiek auf Föhr keine Änderung des G.U. gegenüber dem Binnenklima feststellen. Fr. Müller untersuchte neuerdings an der Ostsee an 20 Kindern die Wirkung des Seeklimas und konnte weder im Frühjahr noch im Sommer oder September eine Veränderung des G.U. (bei Untersuchung im Zimmer) feststellen. Ein Auszug aus den Befunden von Müller (4) sei in folgender Tabelle (33) wiedergegeben:

Tabelle 33.

Versuchsperson	Alter Jahre	O <sub>2</sub> pro Minute			
		Berlin	Bemerkungen	Kolberg	Bemerkungen
H. S. . . . .	7	138	M.W. 2 Versuche	135	M.W. 2 Versuche
H. I. C. . . . .	7	129	„ 2 „	131	„ 6 „
O. B. . . . .	7	168	1. Versuch	147	„ 5 „
B. W. . . . .	9	140	—	144	„ 4 „
F. S. . . . .	9	143	—	154	„ 6 „
F. K. . . . .	11	168	1. Versuch	147	„ 5 „
H. S. . . . .	11,75	201	1. Versuch	179	„ 5 „
Durchschnitt		155		148	

Bei Untersuchung im Freien fanden sich dagegen Abweichungen, und zwar Erhöhungen des Umsatzes vorwiegend bei Wind, bei heißer Sonne dagegen meist Herabsetzungen ziemlich erheblichen Grades (bis zu 33%!). So kommt Fr. Müller zu dem Schlusse, daß Nord- und Ostseeklima je nach dem momen-

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Auch Lippmann und Völker finden bei Ultraviolettbestrahlung während der Bestrahlung geringfügige Erhöhungen des  $O_2$ -Verbrauchs, die aber bereits 25—30 Minuten nach beendeter Bestrahlung nicht mehr nachweisbar sind.

tanen Witterungscharakter bisweilen erhöhend, bisweilen senkend auf den Umsatz einwirken. Die gefundene Umsatzerniedrigung bei Sonnenstrahlung wird von Fr. Müller als Ausdruck der bekannten Strandlethargie angesehen.

## V. Konstanz des Grundumsatzes.

Die Einwirkungen exogener und endogener Faktoren auf den Umsatz und das Eingreifen der Regulationsmechanismen finden ihren Ausdruck in dem Vermögen, gegenüber inneren und äußeren Einflüssen den Umsatz konstant zu halten. Bei dem stetigen Wechsel des Zustandes des Organismus wird man von vornherein keine absolute Konstanz zu erwarten haben.

Bei der Frage nach der Konstanz des Umsatzes ist vor allem der Zeitraum, auf den sich die Untersuchungen verteilen und ihre Anzahl wesentlich. Es wird zu erwarten sein, daß die gefundenen Streuungen um so größer ausfallen, je zahlreicher die Versuche sind und auf einen je größeren Zeitraum sie sich erstrecken. Wenn gerade bei zahlreichen Versuchen erhebliche Streuungen der Einzelwerte bei eng aneinanderliegenden Durchschnittswerten resultieren, so wird man bei der Frage nach der Konstanz des G.U. zweifellos den Streuungen die größere Beachtung zu schenken haben.

### 1. Konstanz des G.U. innerhalb eines Tages.

Die Schwankungen des Umsatzes innerhalb eines Tages wurden systematisch untersucht von Magnus-Levy, Johansson und von Benedict mit dem gleichen Resultat, daß die Abweichungen relativ geringfügiger Natur sind; auch Simonson fand bei mehreren kurzdauernden Versuchen am Vormittag die Abweichungen innerhalb der Fehlergrenze der Methodik ( $\pm 1\%$ ). Ein Einfluß der Tageszeiten auf die geringen Schwankungen war nicht vorhanden. Als Beispiel finden wir in einer Versuchsserie von Johansson (Tabelle 35):

Tabelle 34.

Zeit	g CO <sub>2</sub> pro Stunde	Abweichung vom Gesamtmittel	Abweichung in %
3— 8 Uhr früh . . . . .	22,4	+0,2	+0,9
8—10 „ „ . . . . .	22,9	+0,7	+3,1
10—12 „ „ . . . . .	23,2	+1,0	+4,5
12— 2 „ nachmittags . . . . .	23,3	+1,1	+4,9
2— 4 „ „ . . . . .	20,6	-1,6	-7,2
4— 6 „ „ . . . . .	22,9	+0,7	+3,1
6— 8 „ „ . . . . .	22,5	+0,3	+1,3
8—10 „ abends . . . . .	22,2	0	0
10—12 „ „ . . . . .	22,2	0	0
12— 2 „ nachts . . . . .	21,3	-0,9	-4,1
2— 4 „ „ . . . . .	20,5	-1,7	-7,7
4— 6 „ „ . . . . .	22,1	-0,1	-0,45
Gesamtmittel	22,2	(+0,8	+3,6)

Aus Versuchsreihen von Gigon (1) waren die Abweichungen in einem der typischen Versuche:

Tabelle 35.

Zeit	CO <sub>2</sub> /Stunde	O <sub>2</sub> /Stunde	R. Q.
8.30— 9.28 Uhr . . . . .	21,91	20,18	0,83
9.40—10.36 „ . . . . .	24,31	22,52	0,76
10.45—11.43 „ . . . . .	24,63	22,02	0,81
11.55—12.53 „ . . . . .	23,93	21,99	0,79
1.05— 2.03 „ . . . . .	23,53	21,35	0,80
Mittelwert . . . . .	23,86	21,61	
Maximale Abweichungen . . . . .	+ 3,10% — 8,15%	+ 4,20% — 7,35%	

In Anbetracht dessen, daß es sich, besonders bei Johansson, um Kammerversuche handelt, bei denen eine absolute Körperruhe nicht innegehalten werden kann, sind die Abweichungen von den Mittelwerten geringfügig. Eine bestimmte Tendenz des Umsatzes während der Tagesschwankungen besteht, auch nach den ausführlichen Untersuchungen von Benedict, nicht; die von ihm im Laufe eines Tages maximal gefundenen Abweichungen bewegen sich um  $\pm 10\%$ , im allgemeinen Durchschnitt zwischen 2 und 5%.

## 2. Konstanz des G.U. in längeren Zeiträumen.

Die Abweichungen von der Konstanz treten erst in längeren Zeiträumen der Beobachtung zutage. Harris und Benedict (2) untersuchten die Veränderungen des G.U. bei 11 Männern in dem an sich auch noch relativ kurzen Zeitraum von 20—53 Tagen; sie fanden recht erhebliche Unterschiede des Umsatzes zwischen Maximal- und Minimalwerten. Tabelle 36 zeigt die von Harris und Benedict erhaltenen Resultate:

Tabelle 36.

V.P. Nr.	Tage	Calorien in 24 Stunden total		Abw. in % des Min.	Calorien/kg und 24 Stunden			Calorien/qm und 24 Stunden		
		Min.	Max.		Min.	Max.	Abw.	Min.	Max.	Abw.
47	20	1446	1684	16,5	22,1	25,7	16,3	808	936	15,8
45	25	1505	1765	17,3	22,8	27,1	18,4	814	954	17,2
96	25	1679	1804	7,4	22,3	26,6	14,2	879	970	10,4
41	26	1592	1785	12,1	21,9	25,4	16,0	834	947	13,5
61	27	1458	1650	13,2	24,5	27,4	11,8	851	948	11,4
54	28	1372	1686	27,1	22,2	26,9	21,2	804	998	24,1
66	31	1596	1848	15,8	26,8	31,5	17,5	917	1074	17,1
59	35	1548	1890	22,1	25,8	31,5	22,1	905	1105	22,1
70	41	1205	1514	25,6	21,1	26,0	23,2	700	870	24,3
9	53	1562	1917	22,7	23,8	28,5	19,7	863	1042	20,7
48	53	1511	1740	15,2	22,6	26,7	18,1	840	956	13,8
Mittel		1494	1753	17,3	23,4	27,6	17,9	838	982	17,2

Die Abweichungen sind demnach nicht unbeträchtlich; aus der Tabelle 36 geht gleichzeitig hervor, daß bezüglich des individuellen Verhaltens auch bei



gleicher Beobachtungsdauer beträchtliche Unterschiede bestehen (vgl. Nr. 45 u. 96). Aus einer anderen Versuchsreihe von Benedict und Harris, die sich über einen längeren Zeitraum (1 Jahr) erstreckt, geht dies noch deutlicher hervor (Tabelle 37).

Tabelle 37.

Monat	Versuchspersonen O <sub>2</sub> /Minuten													
	H. H. A.	K. H. I.	F. C. B.	I. I. C.	T. M. C.	A. Y. E.	L. E. E.	H. L. H.	E. F. I.	D. R. M.	I. V. M.	M. H. M.	H. F. T.	I. B. T.
1.	218	—	259	235	—	—	—	239	—	—	230	244	195	252
2.	217	230	—	231	188	—	247	241	244	—	—	239	—	—
3.	220	249	266	235	188	218	243	244	240	—	218	251	—	—
4.	—	—	268	229	—	215	239	—	251	290	228	238	—	—
5.	—	232	243	218	183	215	242	234	232	252	223	—	—	249
6.	—	237	253	223	181	217	249	233	226	232	220	—	205	250
7.	—	238	—	—	176	220	237	240	219	—	—	—	189	—
8.	—	238	—	—	—	—	—	—	—	—	236	—	184	—
9.	—	241	—	—	—	—	—	264	—	—	228	—	191	253
10.	—	—	—	—	—	—	—	244	—	—	—	—	—	244
11.	200	—	250	229	191	—	263	242	237	250	230	—	—	245
12.	212	240	—	230	—	—	244	—	—	259	227	237	—	281
Min.	200	230	243	218	176	215	237	233	219	232	220	237	184	244
Max.	220	249	268	235	191	220	263	264	251	290	230	251	195	281
Abw. in %	10	8,2	10,3	7,8	14,2	2,2	11	13,9	14,6	25	4,5	5,9	6	15,1

Die Abweichungen sind demnach individuell verschieden von 2,2% minimal bis 25% maximal. In Versuchen besonders von Zuntz und Loewy und Durig, die sich über sehr lange Zeiträume erstrecken (vgl. Tabelle 14) ist die Konstanz des Umsatzes beträchtlicher. Bei Lusk und Dubois beträgt die Abweichung bei einer Versuchsperson im Laufe von 11 Jahren (1913—1924) 16,7% des minimalen Umsatzes pro Quadratmeter. Ähnliche Schwankungen geben auch Blunt und Dye, die an 17 Studentinnen 216 Bestimmungen durchführten, an: von 7,3—28,8%. Aus den Versuchen von Simonson, die an 3 Versuchspersonen fast jeden Tag 2 Jahre hindurch ausgeführt wurden, ergaben sich gleichfalls individuelle Verschiedenheiten hinsichtlich der Schwankungsbreite (s. Tabelle 30), vor allem konnte die Beobachtung gemacht werden, daß der G.U. gewöhnlich im Laufe einer Reihe von Wochen oder Monaten auf einem Durchschnittsniveau annähernd konstant bleibt, dann tritt, oft im Laufe einiger Tage, eine Änderung der durchschnittlichen Höhe des G.U. ein und die Schwankungen vollziehen sich nunmehr um einen anderen Durchschnittswert. Derartige Schwankungen konnten an zwei der drei Versuchspersonen beobachtet werden. Berücksichtigt man dies und betrachtet nur solche Perioden, in denen die durchschnittliche Höhe des Niveaus sich wenig ändert, so sind die maximal beobachteten Schwankungen naturgemäß viel geringer als bei Betrachtung sämtlicher Versuche, so betragen bei einer der Versuchspersonen (E. S.) die maximalen Schwankungen statt + 9,5 und — 8,9% in der Periode vom 11. 6. bis 14. 7. 1926 nur + 3,6 und — 3,9%. Ein plötzlicher Wechsel des durchschnittlichen Niveaus des G.U. geht auch aus einer Beobachtung von Lusk

hervor, der 1924 einen Umsatz von 32,7 Calorien pro Quadratmeter und Stunde gegenüber dem sonstigen Werte von 41,6 Calorien bei sich selbst feststellte. Ein bestimmter äußerer Einfluß auf die Höhe des durchschnittlichen Niveaus des G.U. ist, wie auch in den Versuchen von Benedict, nicht ersichtlich. Nach Helmreich ist die Höhe des G.U. in hervorragendem Maße vom Ernährungszustand abhängig, jedoch ist dieser Faktor in den Versuchen von Simonson und wohl auch denen von Benedict auszuschließen.

Die praktisch wichtigen Folgerungen, die aus diesen Beobachtungen zu ziehen sind, können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Die physiologische Schwankungsbreite des G.U. bei einer und derselben Versuchsperson können bis  $\pm 15\%$  betragen. Als Grundlage zu Arbeitsversuchen oder zur Prüfung pharmakologischer oder anderer Einwirkungen muß daher der Ruheumsatz, auf den sich die Werte beziehen, täglich neu bestimmt werden. Entgegen der klinisch oft geübten Handhabung muß darauf hingewiesen werden, daß vom physiologischen Standpunkt aus eine Bestimmung des Umsatzes aus einer Beobachtung oder auch aus mehreren innerhalb weniger Tage als nicht ausreichend erscheint, zum mindesten wenn als pathologische Abweichungen  $\pm 10\%$  der Standardwerte angesehen werden. Allerdings überschreiten die klinisch oft beobachteten Abweichungen des Umsatzes, besonders bei Erkrankungen der Schilddrüse, bei weitem die physiologische Schwankungsbreite. Zur genauen Bestimmung des durchschnittlichen G.U. erscheint es notwendig, mehrere Versuche an weiter auseinanderliegenden Terminen vorzunehmen. Auch bei Beobachtung geringer physiologischer Ausschläge, wie bei Untersuchung der Schwangerschaft, der Menstruation, Klimaeinflüssen usw., die sich auf längere Zeiträume erstrecken, sind bei der Größe der physiologischen Schwankungen die meist beobachteten Abweichungen nicht beweisend, wofern sie nicht regelmäßig an einem größeren Material reproduziert sind.

Die von amerikanischen Autoren aufgestellten Normalwerte der Wärmeproduktion können demnach ebenfalls nur innerhalb einer Schwankungsbreite von  $\pm 15\%$  als allgemeingültig angesehen werden.

### 3. Standardwerte für die Bestimmung des G.U.

Es ist von großem Interesse, daß Harris und Benedict, Dubois und Dreyer, von ganz verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend, zu annähernd denselben Standardwerten gelangen (die Werte nach Harris und Benedict liegen etwa 6,5% höher als die Werte von Dubois).

Harris und Benedict gehen bei der Berechnung der Standardwerte von Gewicht, Körperlänge und Alter aus und stellen auf Grund von Untersuchungen an 136 Männern und 103 Frauen folgende Formeln auf:

$$\text{für Männer: } H = 66,4730 + 13,7516 w + 5,00331 s - 6,7550 a,$$

$$\text{für Frauen: } H = 655,0955 + 9,5634 w + 7,84960 s - 4,6756 a.$$

(H = Wärmeproduktion, w = Gewicht in kg, s = Körperlänge in cm, a = Alter in Jahren.)

Es handelt sich hier lediglich um ein nach rein statistischen Gesichtspunkten zusammengestelltes Material, irgendwelche tiefere biologische Bedeutung haben die aufgestellten Formeln nicht und die Allgemeingültigkeit folgert nur aus der Zahl der untersuchten Versuchspersonen.

Dubois geht von der Körperoberfläche aus, die unter Berücksichtigung der Körperlänge nach Dubois und Dubois aus folgender Formel berechnet wird:

$$A = W^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 72,84.$$

(A = Hautoberfläche in qcm, W = Körpergewicht in kg, H = Körperlänge in cm.)

Dreyer endlich hat zur Berechnung des G.U. folgende Formel angegeben:

$$K = \frac{\sqrt{w}}{C \cdot A^{0,1333}}$$

(C = Umsatz in 24 Stunden, A = Alter in Jahren, w = Körpergewicht in g,  
K = Konstante, bei Männern 0,1018—0,1015, bei Frauen 0,1127.)

Bei starken Abweichungen des Körpergewichts vom normalen hat Dreyer die Berechnung eines theoretischen Körpergewichts unter Zugrundelegung des Brustumfangs vorgeschlagen.

Daß nach Benedict und Talbot bei Vorausbestimmung des Umsatzes bei Kindern am besten das Gewicht zugrunde gelegt wird, ist bereits an früherer Stelle (s. S. 446) erwähnt worden.

Die Frage der Allgemeingültigkeit der verschiedenen Standardwerte ist von mehreren Autoren systematisch untersucht worden; über das ausführlichste Material verfügen wohl Boothby und Sandiford, die 8614 Personen (im Alter von 10—70 Jahren) untersuchten, sie fanden innerhalb  $\pm 10\%$  der Normalwerte bei Zugrundelegung der Formel nach Dubois 92%, nach Harris-Benedict nur 82% des gesamten Untersuchungsmaterials. Von anderer Seite wird für die Formel von Harris-Benedict [Plaut (3)], von dritter (Means und Woodwell, Hobson) für die Formel nach Dreyer eingetreten. Für Personen, deren Länge und Gewicht dem Alter nicht entspricht, soll nach Krogh (6) die Formel von Harris-Benedict derjenigen von Dubois unterlegen sein. Kaup und Grosse untersuchten 65 V.P., die sich in gleichem Trainingszustande befanden (ein Faktor, der von den amerikanischen Autoren vernachlässigt wurde). Bei der Auswertung ihres Materials ergaben sich folgende Verhältnisse bei Anordnung des Materials in jeweils zwei Extremgruppen:

Tabelle 38.

Anordnung des Versuchsmaterials	Maximale Unterschiede			
	der Körpergröße	des Gewichts	der Körpergröße bei Gewichts- gleichheit	des Gewichts bei Gleichheit der Körpergröße
Umsatz tatsächlich bestimmt	1964 } 16,5%	1922 } 17,8%	2011 } 10,3%	2010 } 7,9%
	2289 }	2264 }	2219 }	2168 }
Umsatz berechnet nach Dubois	1845 } 24,7%	1842 } 22,1%	1959 } 7,2%	1894 } 14,4%
	2300 }	2249 }	2101 }	2166 }
Umsatz berechnet nach Harris-Benedict	1833 } 26,5%	1831 } 24,5%	1955 } 7,6%	1885 } 24,5%
	2319 }	2279 }	2103 }	2182 }

Es versagen danach sowohl die nach Dubois wie die nach Benedict berechneten Werte vor allem hinsichtlich der Querschnittsentwicklung des Körpers (letzte Spalte).

Cameron findet für Kinder (250 Versuchspersonen) höhere Werte als nach den Tabellen von Benedict und Talbot. Zusammenfassend kann wohl gesagt werden, daß alle Formeln ungefähr ebenbürtig sind und das leisten, was man in vernünftigen Grenzen von ihnen erwarten kann.

Der praktische Wert der Ausarbeitung dieser Standardzahlen ist natürlich außerordentlich bedeutend, denn die pathologischen Abweichungen von 50 bis 100%, die beim Basedow recht häufig sind, liegen weit außerhalb der Grenze der physiologisch beobachteten Schwankungen, und die vorher gemachten Einschränkungen beziehen sich lediglich auf die von vielen Autoren beobachteten Abweichungen geringeren Grades bei verschiedenen pathologischen und physiologischen Zuständen.

Die Größe des durchschnittlichen Erhaltungsumsatzes gibt R. Tigersted unter Berücksichtigung der gesamten vorliegenden Beobachtungen beim erwachsenen Menschen mit 1 Calorie pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde an. Bezogen auf die Oberfläche beträgt nach Dubois der durchschnittliche Umsatz:

Tabelle 39.

Alter (Jahre)	Umsatz pro qm Oberfläche und Stunde Calorien	
	Männer	Frauen
14—15	46,0	43,0
16—17	43,0	40,0
18—19	41,0	38,0
20—29	39,5	37,0
30—39	39,5	36,5
40—49	38,5	36,0
50—59	37,5	35,0
60—69	36,5	34,0
70—79	35,5	33,0

## D. Der Gesamtstoffwechsel bei Speicherung chemischer potentieller Energie.

Die mit der Nahrung zugeführte potentielle Energie muß zum körpereigenen Material umgewandelt werden, um für die Bedürfnisse des Organismus zur Verfügung zu stehen. Da die übliche Art der Nahrungszufuhr eine Anhäufung großer Mengen potentieller Energie innerhalb kurzer Zeit darstellt, so kann die Energie der Nahrungsstoffe für den augenblicklichen Energiebedarf nur zum kleinen Teil verwandt werden; der weitaus größere Teil wird in Form von Energiespeichern deponiert, aus denen dann der Energiebedarf bestritten wird. Prinzipiell ist jeder Nahrungsstoff geeignet, als Energiedepot zu dienen, jedoch spielt das Eiweiß hierbei eine untergeordnete Rolle; die Speicherung chemischer Energie geschieht in Form von Glykogen- und vor allem von Fettdepots. Teleologisch betrachtet erscheint die Speicherung in Form von Fett deshalb überlegen, weil Fett auf kleinstem Raum das größte Energiequantum beherbergt.

Betrachten wir in groben Zügen das voraussichtliche Schicksal der eingeführten Nahrungsstoffe, so kann man wohl annehmen, daß Eiweiß als solches

nur in geringem Maße gespeichert wird; nach Desaminierung wird der stickstofffreie Anteil in Fett (Cremer) unter starker Hebung des Potentials oder unter geringerer Hebung in Kohlenhydrate (K.H.) übergeführt (Meyerhof, Geelmuyden); K.H. werden entweder als solche gespeichert oder, bei reichlichem Angebot, in Fett unter beträchtlicher Hebung des Potentials umgewandelt; Fett wird vorwiegend als solches deponiert oder, falls die Glykogenvorräte stark angegriffen sind, unter Senkung des chemischen Potentials zur Auffüllung der Glykogendepots verwandt werden. Mit diesen Umwandlungen sind exotherme und endotherme Prozesse verbunden; bei Heraufsetzung des chemischen Potentials, wie es zumeist bei der Speicherung von Nahrungsstoffen der Fall sein dürfte, muß (vielleicht nach Art einer gekoppelten Reaktion) die Energiezufuhr auf Grund irgendwelcher Umsetzungen erfolgen, als deren irreversibler Anteil dann Wärme frei wird. Bei den Prozessen mit Senkung des chemischen Potentials wird von vornherein Wärme frei. An sich könnte diese Wärmemenge durchaus zur Energielieferung für die endothermen Prozesse verwandt werden, jedoch muß die Umwandlung der chemischen Energie bei der Speicherung in Energiedepots bei Zusammenfassung sämtlicher Prozesse einen Energieverlust, d. h. Abgabe von Energie in Form von Wärme nach außen, bedingen.

Die in Form von Fett angehäufte potentielle Energie kann in der ursprünglichen Form für die Arbeitsprozesse aber nicht verwandt werden, vielmehr sind hierzu wieder weitere (sekundäre) Umwandlungsprozesse notwendig. Auf Grund von Versuchen von Hill, Meyerhof, Krogh und Lindhard, Geelmuyden, Zuntz und Schumburg, Furusawa, Simonson, auf die an späterer Stelle noch zurückzukommen sein wird, können wir annehmen, daß der Betriebsstoffwechsel mindestens in der Muskulatur, die ja 50% des Ruheumsatzes ausmacht, auf Grund von K.H.-Verbrennungen erfolgt. [Auch das isolierte Herz atmet nach letzten Untersuchungen von E. A. Müller (2) bei einem R. Q. von 0,93, verbrennt also vorwiegend K.H.] Während bei der Speicherung von chemischer Energie die Umwandlung in Fett in erster Linie maßgebend sein dürfte, ist umgekehrt bei Nutzbarmachung der chemischen Energie für den Kraftbedarf des Organismus die Umwandlung in K.H. wahrscheinlich an erster Stelle für den Energieverlust maßgeblich. Einen ungefähren Anhaltspunkt für die Größe des Energieverlustes bei vorwiegendem K.H.- oder Fettabbau erhält man durch Untersuchung des Ruheumsatzes bei verschiedenen hohen R. Q. Es ergab sich aus den dahin gerichteten Untersuchungen von Krogh und Lindhard, daß bei mittleren R. Q. (von 0,8—0,9) der G. U. am niedrigsten war, bei einem R. Q. von 0,99 ergab sich eine Steigerung von 3% gegenüber dem durchschnittlichen Umsatzminimum. Da bei der Steigerung des Umsatzes um 3% bei K.H.-Kost (R. Q. = 1,0) noch eine Korrektur für die infolge der vermehrten CO<sub>2</sub>-Ausscheidung erhöhten Atmung erfolgen muß und umgekehrt ein entsprechender Zuschlag bei den niedrigen R. Q., folgt aus den Ergebnissen, daß die Entnahme von Energie aus Fettdepots unter größerem Energieverlust erfolgt als bei Entnahme aus K.H.-Depots; dieser Energieverlust läßt sich am ehesten auf die nötige Umwandlung von Fetten in K.H. zurückführen. Auch sonst lassen sich Anhaltspunkte dafür finden, daß bei der Entnahme der Energie aus den Energiedepots die Tendenz zu einer Umwandlung in K.H. besteht. Die klarsten Verhältnisse haben wir beim hungernden Organismus; hier nimmt die

Zersetzung von Glykogen rapid ab; Benedict fand z. B. bei dem 31 Tage durchgeführten Hungerversuch an Levanzin (11), daß nach dem 12. Hungertage der N-freie Anteil am Stoffwechsel, der annähernd gleich hoch (83% des Gesamtumsatzes) blieb, ausschließlich auf Grund von Fettverbrennung erfolgte; hierbei ist aber, wie schon Zuntz und Lehmann in ähnlichen Versuchen gefunden hatten, der R. Q. unter 0,71 (0,68—0,63 nach Lehmann, Müller, Munk, Senator und Zuntz), es wird also Fett in einen sauerstoffreicheren Körper, als welcher nur K.H. in Betracht kommt, umgewandelt. Tiere im Winterschlaf stehen unter ähnlichen Bedingungen im extremen Grade, an ihnen sind von Marès R. Q. bis 0,25, von Pembrey bis 0,23 gefunden worden. Jedoch wird hier z. T. die CO<sub>2</sub> auch physikalisch absorbiert, da sich beim Sinken der Körpertemperatur (bis auf 12—16 Grad C), wie sie im Winterschlaf stattfindet, der Absorptionskoeffizient der Gewebe für CO<sub>2</sub> erhöht. Hierfür spricht auch, daß beim Aufwachen der Tiere ein rapider Anstieg des R. Q. bis zu 1,0 bei gleichzeitiger Steigerung der Körpertemperatur stattfindet. Bei hungernden (überwinternden) Fröschen fand Simonson bei Untersuchung in Zimmertemperatur, der die Tiere einige Tage ausgesetzt waren, die durchschnittliche Höhe des R. Q. zu 0,64.

[Der Umsatz ist bei Tieren im Winterschlaf sehr beträchtlich herabgesetzt, beim Igel auf  $\frac{1}{20}$ , beim Murmeltier auf  $\frac{1}{25}$  (Weinland und Riehl) und bei der Haselmaus sogar auf  $\frac{1}{100}$  der Norm (Pembrey).]

Der Organismus arbeitet also insofern unrationell, als anscheinend die Speicherungssubstanz eine andere ist als die Betriebssubstanz, womit auf den ersten Blick als „unnötig“ erscheinende Umwandlungsprozesse verbunden sind. Es ist eben eine genügende Energiespeicherung in Form von Glykogen, welches zudem noch stets in gequollenem Zustand (annähernd mit seinem dreifachen Gewicht an Wasser gebunden) abgelagert ist, gar nicht möglich.

Ein wachsender oder stoffansetzender Organismus unterscheidet sich von einem Organismus im Stoffwechselgleichgewicht dadurch, daß die Entnahme von chemischer Energie hinter der Auffüllung zurückbleibt. Hierbei spielt natürlich der Zeitfaktor der Nahrungszufuhr eine entscheidende Rolle, durch Veränderung des nahrungsfreien Intervalls im Verhältnis zur Nahrungsaufnahme kann innerhalb gewisser Grenzen willkürlich der Ernährungszustand bestimmt werden. Ein Unterschied zwischen dem wachsenden und dem nur stoffansetzenden Organismus ist energetisch nicht möglich, da nach den Untersuchungen von Meyerhof und von Warburg (s. S. 417) die Umwandlung von totem zu lebendem Material mit keinem Potentialhub verbunden ist. Vielleicht kann in erster Annäherung gesagt werden, daß bei Mast vorwiegend Fett aufgestapelt wird, während der wachsende Organismus seine Zusammensetzung eher zuungunsten des Fettes ändert; bei den klassischen Untersuchungen von Rubner und Heubner an einem normalen, aber ungenügend ernährten Säugling erfolgte Umwandlung von Körperfett in Eiweiß.

Der mit den chemischen Umsetzungen verbundene Energieverlust stellt, wenn man ihn in Beziehung zu dem Gehalt der zugeführten Nahrung an chemischer potentieller Energie setzt, die spezifisch-dynamische Wirkung im Sinne von Rubner dar; setzt man ihn in Beziehung zur angesetzten Körpersubstanz, so ergibt sich hieraus der Wirkungsgrad des Wachstums oder des Ansatzes.

## I. Der Stoffwechsel beim Wachstum.

Da beim Menschen und im allgemeinen bei Säugetieren die Gewichtszunahme im Verhältnis zum Körpergewicht in Zeiträumen, auf die Stoffwechselversuche günstigstenfalls ausgedehnt werden können, minimal ist, ist eine Untersuchung des durch die Vermehrung der Körpersubstanz bedingten Energieverbrauchs schwierig. Daß der höhere Energieverbrauch heranwachsender Tiere kein Wachstums-, sondern ein Betriebsstoffwechsel ist, folgt daraus, daß bei Hemmung des Wachstums die Stoffwechselgröße sich nicht ändert. Zuverlässigere Angaben über die Energetik des Wachstums können daher nur Untersuchungen an schnell wachsenden Organismen bringen.

Derartige Untersuchungen sind von Terroine und seinen Mitarbeitern in ausgedehntem Maße an Pflanzenkeimen und Mikroorganismen durchgeführt worden.

Der Wirkungsgrad der Keimung [Terroine und Wurmser (4)] ist definiert durch den Energiegehalt des Keimpflänzchens im Verhältnis zur Abnahme des Energiegehalts des Samenkorns während der Keimung. Hiervon müßte dann noch die Energie für den Erhaltungsstoffwechsel, die nicht sehr beträchtlich ist, abgezogen werden; da dieser Abzug nicht durchgeführt wurde, sind die erhaltenen Werte Minimalwerte. Terroine, Bonnet und Joessel untersuchten den Energieverlust bei der Keimung (im Dunkeln) eiweißreicher (Erbse und Linse), stärkereicher (Reis, Hirse) und fettreicher (Erdnuß, Lein) Samen. Die stoffliche Umwandlung besteht dabei in Umwandlung von Fett, Eiweiß oder Stärke in Cellulose. Es ergaben sich für den Wirkungsgrad folgende Durchschnittswerte:

Reis . . . . .	72,73%	Hirse . . . . .	74,18%
Linse . . . . .	62,68%	Erbse . . . . .	61,99%
Erdnuß . . . . .	53,71%	Lein . . . . .	52,17%

Für die stärkereichen Samen ergibt sich also, wie zu erwarten, der günstigste Wirkungsgrad; bei Einberechnung des Erhaltungsstoffwechsels würde wahrscheinlich der Wirkungsgrad der stärkereichen Samen nahe an 100% heranreichen.

Terroine, Trautmann und Jacquot züchteten dann junge Hanfkeimpflänzchen nach Befreiung vom Samenkorn auf Nährböden mit Zusatz von Zucker (2%); es ist dann der Wirkungsgrad

### Energie des Pflänzchens

Energie des Nährbodens vorher — Energie des Nährbodens nachher

Der Wirkungsgrad des wachsenden Hanfs (fettreicher Samen) beträgt 53%, auf zuckerhaltigem Nährboden dagegen 73%, d. h. der Wirkungsgrad des Wachstums ist unabhängig von der Art der Pflanze und nur abhängig vom Nährsubstrat.

Um den großen Energieverlust bei der Keimung eiweißreicher Samen aufzuklären, untersuchten Terroine, Trautmann, Bonnet und Jacquot (6) das Wachstum der Schimmelpilze *Sterigmatocystis nigra* und *Aspergillus oryzae* auf Nährboden mit Zusatz verschiedener Aminosäuren (Glykokoll, Alanin, Asparagin, Valin, Leucin, Glutaminsäure). Es ergab sich bei allen untersuchten Aminosäuren ein Wirkungsgrad von 39%. Der Energieverlust muß also in einer alle genannten Substanzen gemeinsamen Reaktion bei der Umwandlung in Cellulose liegen, als solche kommt vorwiegend die Desaminierung in Frage,

und Terroine sieht auch — bei Übertragung seiner Resultate — die charakteristische spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper in der Desaminierung.

Temperatur, Konzentration der Nährstoffe und Sauerstoffangebot sind z. T. von Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit, aber nicht auf den Wirkungsgrad (Terroine, Trautmann, Bonnet und Hée).

Terroine und Bonnet (8) untersuchten dann weiterhin die wichtige Frage, ob der Energieverlust bei der Umwandlung der Aminosäuren durch die Desaminierung oder die weitere Umwandlung der N-freien Reste entsteht. Da bei Umwandlung derartiger Körper der Energieverlust nur durch Reduktion der Carboxylgruppe entstehen kann, wurden die Pilze auf Äpfelsäure, Weinsäure und Citronensäure gezüchtet. Es ergab sich ein Wirkungsgrad von 53 und 54% gegen 58% bei Zucker und 39% bei Alanin. Der Energieverlust bei Reduktion der Carboxylgruppe ist also gering gegenüber dem Energieverlust bei der Desaminierung.

Untersuchungen bei der Ontogenese von Vögeln, Insekten und Fischen verdanken wir vor allem Tangl und seinen Mitarbeitern. Beim Hühnerei (2) ergab sich folgende Gleichung für den Wirkungsgrad des Wachstums:

$$\frac{\text{Körpersubstanz des reifen Hühnchens} = 38 \text{ Calorien}}{\text{Verlust des Dotters} = 61 \text{ Calorien}} = 67\%$$

Folgende Tabelle Tangls gibt eine Übersicht über seine Ergebnisse an verschiedenen Objekten:

Tabelle 40.

Tier	Umwandlung		Entwicklungs- bzw. Umbildungsarbeit		
	von	in	pro Individ. Calorien	pro g Körpergew. Calorien	pro g Trockensubst. Calorien
Huhn . . . . .	Ei	reifer Embryo	23000	0,81	3,8
Bombyx mori . . . .	Ei	reifer Embryo	0,408	0,88	3,1
Ophyra cadaverina .	Larve	Puppe	4,34	0,47	1,2
„ „ . . . . .	Puppe	Imago	3,82	0,52	1,6
Calliphora vomitoria.	Puppe	Imago	24,3	0,40	—
Bombyx mori . . . .	Raupe	Puppe	416	0,32	1,4
„ „ . . . . .	Puppe	Imago	379	0,48	2,0

Wesentlich komplizierter liegen die Verhältnisse beim Säugetier. Am Menschen (Säugling) erfolgten systematische Untersuchungen von Rubner und Heubner (6, 7). Es betrug in einem Versuch

die aufgenommene Nahrungsmenge . . 429,7 Reincalorien (= physiologischer Nutzwert)  
 die angesetzte Körpersubstanz . . . . 57,8 Calorien

Freigewordene Wärme . . . . . 371,9 Calorien

Spez.-dyn. Wirkung der Milch nach Best.

am Tier angesetzt mit 10,6% . . 40,8 Calorien

Erhaltungsumsatz . . . . . 331,1 Calorien.

(Der derart rechnerisch ermittelte Erhaltungsumsatz stimmt mit dem von Rubner und anderen Autoren tatsächlich gemessenen gut überein, so daß auch der Einsatz für die spezifisch-dynamische Wirkung ungefähr richtig sein muß.)



Zum Ansatz von 57,8 Calorien mußten also über den Ruheumsatz  $57,8 + 40,8 = 98,6$  Calorien aufgenommen werden und der Wirkungsgrad ergibt sich zu  $57,8/98,6 = 58,6\%$ . In ähnlicher Weise erhielt Kellner am Ochsen einen Wirkungsgrad des Ansatzes von  $57,7\%$ , Rubner am Hunde einen solchen von  $63,9$  bzw.  $65,1\%$  (8).

Gegen diese Art der Berechnung des Wirkungsgrades lassen sich Einwände erheben. Es wurde darauf hingewiesen, daß die spezifisch-dynamische Wirkung (sp.d.W.) zum großen Teil den Energieverlust bei den Umwandlungsprozessen zwecks Speicherung der Nahrungsstoffe in Energiedepots und zwecks Verfügbarmachung aus diesen für den eigentlichen Energiebedarf darstellt.

Beim Stoffansatz wird nun zur Berechnung des Wirkungsgrades nach Rubner folgende Formel aufgestellt:

$$W = \frac{Z \cdot 100}{Z + Sp},$$

wobei W den Wirkungsgrad, Z die Zunahme an Körpersubstanz und Sp die spezifisch-dynamische Wirkung darstellt. Den Wirkungsgrad des Ansatzes kann man nur bestimmen, indem man die Ansatzgröße in Beziehung setzt zu den für den Ansatz allein benötigten Calorien. Rubner bringt nun in seiner Formel die ganze sp.d.W. in Beziehung zum Stoffansatz; die sp.d.W. wird jedoch nicht nur beim stoffansetzenden Organismus festgestellt, sondern auch dann, wenn kein Ansatz stattfindet. Es darf also der ganze Betrag der sp.d.W. nicht in Rechnung gesetzt werden, da er an Umsetzungen geknüpft ist, die stets, auch am nicht stoffansetzenden Organismus stattfinden, sondern nur insoweit, wie die Differenz der sp.d.W. beim Vergleich des stoffansetzenden Organismus mit der sp.d.W. beim Organismus im Zustande des Stoffwechselgleichgewichts beträgt. Im Zustande des Gleichgewichts ist Z und damit  $W = 0$ , im Zustande des Ansatzes wird

$$W = \frac{Z \cdot 100}{Z + Sp + X},$$

wobei X die Veränderung der sp.d.W. beim wachsenden gegenüber dem Organismus im Zustande des Stoffwechselgleichgewichts bedeutet. Der wahre Wirkungsgrad des Ansatzes ( $W_r$ ) beim Warmblüter wird demnach

$$W_r = \frac{Z \cdot 100}{Z + X},$$

wahrscheinlich sehr nahe an 100 gelegen. Die Veränderung der sp.d.W. beim stoffansetzenden Organismus scheint tatsächlich in einer Verringerung der sp.d.W. zu bestehen; Plaut findet bei Kindern eine geringere sp.d.W. als bei Erwachsenen; bei Unterernährten ist sie zur Zeit der stärksten Gewichtszunahme und N-Retentionen nach übereinstimmenden Untersuchungen von Svenson, Magnus-Levy (3), Rolly, Coleman und Du Bois, Rabe und Plaut, Grafe und Koch (5) geringer als im normalen Gleichgewichtszustand. Die sp.d.W. von K.H. bleibt nach Johansson im Zustande großen Glykogenmangels überhaupt aus. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß die sp.d.W. nicht allein der Ausdruck der chemischen Umsetzungen, sondern auch die Reaktion des Organismus auf Nahrungszufuhr darstellt; es ist gut denkbar, daß bei derartigen Zuständen die veränderte sp.d.W. zum Teil eine veränderte Reaktion des Organismus bei nicht wesentlich geänderten chemischen Umsetzungen

darstellt; hieraus und vor allem aus der Geringfügigkeit der Veränderung der sp.d.W. beim stoffansetzenden Organismus ergibt sich die Schwierigkeit, fast Unmöglichkeit der Bestimmung des Wirkungsgrades des Stoffansatzes bzw. Wachstums beim Säugetier.

## II. Die spezifisch-dynamische Wirkung (sp.d.W.).

Daß der Organismus auf Nahrungszufuhr mit einer Stoffwechselsteigerung reagiert, wurde bereits von Lavoisier und Séguin nachgewiesen. Rubner war jedoch der erste, der dieses Gebiet systematisch bearbeitete; das größte Material auch auf diesem Teilgebiet verdanken wir indessen wieder Benedict und seinen Mitarbeitern (hauptsächlich Carpenter).

### 1. Bestimmung der sp.d.W.

Da sich der Verlauf der sp.d.W. über mehrere Stunden erstreckt, erscheint zur exakten Bestimmung derselben ein mehrstündiger Respirationsversuch notwendig; für einen solchen kommt lediglich eine Respirationskammer in Frage. Doch ist es auch möglich, den Verlauf durch mehrere kurzdauernde Versuche in Form von „Stichproben“ angenähert zu bestimmen; durch graphische Darstellung läßt sich dann die sp.d.W. ermitteln. Nach dem Vorbild des Verfahrens von Seuffert, Giese und Meyer (s. S. 426) zur Bestimmung der Meehschen Konstante wäre vielleicht folgende Methode hierzu geeignet: Über dem Ruheumsatz als Nulllinie wird der in Einzelversuchen bestimmte Sauerstoffmeherverbrauch als Ordinate (Abszisse = Zeit in Stunden) auf Millimeterpapier, dessen Gewicht pro Quadratcentimeter bestimmt ist, eingetragen. Die durch Verbindung der einzelnen Punkte erhaltene Kurve wird ausgeschnitten und die dann erhaltene Fläche, deren Inhalt ja der sp.d.W. entspricht, gewogen; ihr Gewicht ist dann gleichfalls proportional der Umsatzsteigerung; aus dem Verhältnis des Brennwertes der eingeführten Nahrung zu dem derart ermittelten Energiemeherverbrauch wird die sp.d.W. berechnet. Um zu brauchbaren Werten zu kommen, muß die Häufigkeit der Versuche der Dauer der sp.d.W. angepaßt werden; bei Eiweißzufuhr, deren Wirkung nach den grundlegenden Untersuchungen von Magnus-Levy noch nach 12 Stunden nachweisbar ist, müßte alle Stunden ein Stichprobenversuch erfolgen, bis die Umsatzsteigerung in die physiologische Schwankungsbreite fällt.

Die Angabe der sp.d.W. erfolgt in verschiedener Weise; nach der Definition Rubners als das Verhältnis von

$$\frac{\text{Absoluter Wert der Umsatzsteigerung}}{\text{chemische Energie der Nahrung}};$$

diese Angabe erfolgt auf dem Boden der Einstellung, daß die sp.d.W. der Ausdruck von chemischen Prozessen ist, die zwangsläufig mit der Umwandlung der Nahrungsstoffe einhergehen; andere Untersucher geben die prozentuale Erhöhung des G.U. als Ausdruck der sp.d.W. an, hierbei wird von dem Gesichtspunkt ausgegangen, daß in der sp.d.W. mehr die Reaktion des Organismus auf den Reiz der Nahrungszufuhr zu sehen ist. Jedoch erscheint es hierbei, wie es mitunter gehandhabt wird, unzureichend, nur nach einer bestimmten Zeit nach der Nahrungsaufnahme, z. B. nach 1 Stunde, den Umsatz zu bestimmen; vielmehr ist die Höhe des Umsatzes als prozentuale Steigerung auf

den ganzen Verlauf der sp.d.W. zu beziehen. Eine einfache Rechnung bei Melly und v. Rötth zeigt die Fehler, die anderenfalls entstehen können: Bezeichnet Z den stündlichen Zuwachs der Energieproduktion, U den Grundumsatz pro Stunde, so ist bei einer Dauer von 2 Stunden der Umsatzsteigerung

$$Sp = \frac{100 \cdot 2 Z}{2 U}, \text{ bei 4 Stunden } \frac{100 \cdot 4 Z}{4 U},$$

also die gleiche prozentuale Steigerung bei doppelt verschiedener Wirkung.

### 2. Größe und Verlauf der sp.d.W.

Da nach Nahrungsaufnahme die Tendenz der Speicherung in Form von Fett und K.H. besteht, werden von vornherein die intensivsten Umwandlungsprozesse beim Eiweiß (Desaminierung, Potentialhub des N-freien Restes), die geringsten beim Fett zu erwarten sein. (Bei dieser Betrachtung wird von der Verdauungsarbeit vorläufig abgesehen.) In der Tat ist übereinstimmend gefunden worden, daß die Größe der sp.d.W. diesen Verhältnissen entspricht und am geringsten beim Fett, am größten beim Eiweiß ist.

Bei der Verfügbarmachung der Nahrungsspeicher für den Energiebedarf (sekundäre sp.d.W. nach Oppenheimer) werden die intensivsten Umwandlungsprozesse bei Inangriffnahme der Fettdepots, die geringsten bei Inangriffnahme der K.H.-Depots zu erwarten sein. Eiweiß kommt für gewöhnlich als Energiespeicher nicht in Frage (s. S. 461).

Nach Magnus-Levy, mit dessen Resultaten die meisten Untersuchungen anderer Autoren übereinstimmen, ist die sp.d.W. bei

Eiweiß . . . . .	=	17,0%
K.H. . . . .	=	9,0%
Fett . . . . .	=	2,5%
Gemischte Nahrung . . . . .	=	8,0%

des Brennwertes der zugeführten Nahrung.

Über den zeitlichen Verlauf der sp.d.W. liegen gründliche Versuchsreihen von Magnus-Levy und Benedict und Carpenter vor; die Dauer geht im allgemeinen konform der Stärke der sp.d.W., ist also am längsten beim Eiweiß, am kürzesten beim Fett. Der Anstieg der Kurve ist am steilsten bei den K.H., bei denen das Maximum der Umsatzsteigerung in der ersten Stunde erreicht wird, beim Eiweiß liegt das Maximum gewöhnlich in der zweiten bis vierten Stunde. Nach Eiweiß ist die sp.d.W. oft erst nach 10—12 Stunden, nach K.H. meist nach 8 Stunden beendet. Praktisch wichtig ist die Frage der Nachwirkung der einzelnen Mahlzeiten (gemischte Kost):

Tabelle 41.

Mahlzeit	Stunden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Frühstück . . . .	27	27	16	16	—	—	—	—
Mittag . . . . .	40	35	27	19	17	9	—	—
Abendessen . . . .	33	23	12	6	1	—	—	—

Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches in % des Erhaltungsumsatzes in Stunden. Nüchternwert 217,4 ccm O<sub>2</sub> pro Minute.

Bei gemischter Kost ist nach den Versuchen von Lusk, Benedict und Carpenter die Wirkung der einzelnen Bestandteile eine additive.

Von Interesse sind die Streuungen der sp.d.W., die am besten aus den umfangreichen Untersuchungen von Benedict und Carpenter ersehen werden; es erstreckt sich die Wirkung der K.H. von 1—24%, die des Eiweißes von 1—31%; mit Recht weist Grafe in Anbetracht dieser Streuungen bei anscheinend ganz Gesunden darauf hin, wie vorsichtig man bei der Beurteilung in pathologischen Fällen sein muß.

Gigon bestimmte bei K.H. und Eiweiß (Casein) das Anwachsen der sp.d.W. mit dem Anwachsen der Nahrungszufuhr; es ergab sich bei Steigerung der K.H.-Zufuhr im Verhältnis von 1 : 2 : 3 : 4 ein genaues Parallelgehen, aber nur bis zur Grenze von 150 g, offenbar bedingt durch das Resorptionsvermögen des Darmes, beim Eiweiß dagegen bei einer Zufuhr von

1 : 2 : 3 : 4 eine Steigerung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung von  
 1 : 4 : 8 : 12 und eine Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs von  
 1 : 3 : 6 : 9.

Es wurden hierbei aufsteigend Mengen von 50—200 g Casein gegeben. Lusk erklärt allerdings das fehlende Anwachsen des Mehrverbrauchs nach Zuckergaben über 150 g abweichend (s. S. 472, 475).

Rubner wies nach, daß die Umsatzsteigerung durch Kälte durch die sp.d.W. eingespart werden kann, in folgender Tabelle 42 ist ersichtlich, daß der Umsatz bei Kälte und Fütterung wenig differiert im Unterschied zum Nüchternzustande:

Tabelle 42.

Meerschweinchen			
nüchtern Temperatur Grad C	CO <sub>2</sub> pro 1 kg Tier und Stunden in g	gefüttert Umgebungstemperatur	CO <sub>2</sub> -Ausscheidung
0,0	2,905	0,0	2,987
11,1	2,151	10,0	2,219
20,8	1,766	20,0	1,779
25,7	1,540	25,0	1,650
30,3	1,317	30,0	1,430
34,9	1,273		
40,0	1,454		

Die sp.d.W. der K.H. geht unter beträchtlicher Steigerung des R.Q., oft weit über 1,0 als Zeichen der Umwandlung von K.H. in Fett einher (z. B. in Versuchen von Full und Herbst an einer Versuchsperson auf 1,38); bei Fettzufuhr findet sich eine Senkung des R.Q., aber selten unter den R.Q. der Fettverbrennung 0,71, d. h. Umwandlung von Fett in K.H. ist nicht sicher nachweisbar, jedoch erfolgt nach fettreicher Mahlzeit der Umsatz vorwiegend auf Grund von Fettverbrennung. Die Umwandlung von K.H. in Fett ist nicht abhängig vom Füllungszustand der Glykogendepots; Benedict und Carpenter fanden, daß bei niedrigem Ruhe-R.Q., also bei minimaler Glykogenstapelung, mit die höchst beobachteten Steigerungen des R.Q. eintraten. Auch bei Erschöpfung der Glykogendepots werden daher nach Benedict die eingeführten K.H. nicht zur Auffüllung der K.H.-Depots benutzt — sonst dürfte

der R. Q. nicht ansteigen — sondern vielmehr entweder gleich verbrannt oder in Fett umgewandelt. Diese Beobachtung wurde durch Tögel, Brezina und Durig bestätigt, während Herbst und Full an zwei Versuchspersonen das Gegenteil beobachteten, Abhängigkeit der Höhe des R. Q. nach K.H.-Zufuhr vom Nüchtern-R. Q. Unter Insulin, welches auch im nüchternen Zustande den R. Q. steigert, wird die Steigerung des R. Q. bei Zuckerzufuhr bedeutend erhöht.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zucker und Fett steigt zuerst der R. Q. (Verbrennung von Zucker), dann fällt er (Verbrennung von Fett). Die Prozesse, die zur Wärmebildung durch Fett und Zucker führen, sind also scheinbar unabhängig voneinander (Lusk).

Von Gigon und Grafe sind bei Zufuhr von Fett bisweilen Erniedrigungen des Umsatzes beobachtet worden; Benedict und Carpenter konnten allerdings ein derartiges Verhalten in ihren umfangreichen Versuchen nur einmal feststellen, auch hier noch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Nach Melly und von Rötth scheint es hierbei vor allem auf die Dosierung anzukommen. Eine befriedigende Erklärung dieses Phänomens erscheint indessen z. Zt. noch nicht möglich.

Auf die Besonderheiten der sp.d.W. bei Eiweißzufuhr wird bei Besprechung der verschiedenen Theorien zur Erklärung der sp.d.W. eingegangen werden; hier sei nur bemerkt, daß ein Unterschied in der Größe der sp.d.W. bei pflanzlichen und tierischen Eiweißkörpern nicht besteht (Gigon, Loeffler); dagegen soll nach Abelin (1) vitaminfreies Fleisch eine geringere sp.d.W. entfalten.

Entscheidend für die Größe der sp.d.W. ist aber nicht nur die Ansatzfähigkeit des Materials, sondern auch das Appositionsbedürfnis der Zelle; zur Erklärung vieler Eigentümlichkeiten der sp.d.W. muß man sich wohl vorstellen, daß der Zustand der Zelle selbst von Einfluß auf den Umfang und vielleicht auch auf den Ablauf der chemischen Umwandlungs- (Appositions-) Prozesse ist. Die Größe des Energieverlustes beim Ansatz würde dann bei einem als Ansatz hunger zu bezeichnenden cellulären Zustand gering, bei einem als ansatzgesättigt zu bezeichnenden Zustand groß sein; in der Größe der sp.d.W. hätten wir dann eine Abwehrreaktion des Organismus gegen übermäßiges Nährstoffangebot zu sehen. Da der Zustand der Zelle durch viele exogene und endogene Faktoren beeinflußt wird, so muß auch die Größe der sp.d.W. von allen diesen Faktoren mit beeinflußt werden.

### 3. Einfluß von Überernährung und Unterernährung auf die sp.d.W.

Es ist deshalb zu erwarten, daß die Nahrungszufuhr selbst einen Reiz darstellt, durch den die Höhe der sp.d.W. bestimmt wird. Daß bei zunehmender Zufuhr von Eiweiß der Steigerungsgrad der sp.d.W. ansteigt, wies Gigon nach.

In Versuchen Rubners war bei einem Überschuß über den Bedarf von

	<u>50,0%</u>	<u>von 128,0%</u>
von Fleisch . . . . .	19,0%	46,0%
von Fett . . . . .	4,5%	13,0%
von K.H. . . . .	3,9%	16,6%

die Wärmesteigerung bei Zufuhr

Bei länger fortgesetzter Überernährung mit Fleisch wächst die sp.d.W. von Tag zu Tag gewaltig an (Rubner). Auch der Nüchternwert des Umsatzes steigt hierbei (sekundäre sp.d.W. nach Rubner, Luxuskonsumtion nach

Grafe; der Ausdruck „sekundäre sp.d.W.“ sollte besser für die sekundären Umwandlungsprozesse bei Verfügbarmachung der Nahrungsstoffe aus den Depots für den Kraftbedarf reserviert bleiben). Unter der Wirkung fortgesetzter Überernährung bleibt also der erhöhte Aktivitätszustand der Zellen auch nach Ablauf der Appositionsprozesse erhalten. Bei Eintritt des N-Gleichgewichts bleibt auch, bei gleichbleibender Überernährung, die Wärmebildung konstant; bei Auffassung der sp.d.W. als Abwehrreaktion leicht zu deuten, denn die Konstanz des Körpergewichts ist ja der Ausdruck einer funktionell genügenden sp.d.W., bei weiterer Steigerung der sp.d.W. bei derselben Überernährung müßte sonst Abnahme des Körpergewichts erfolgen. Nach Rubner genügen wenige Hungertage, um die durch Überernährung gesteigerte Stoffwechselgröße zur Norm herabzubringen.

Grafe und Mitarbeiter konnten zeigen, daß dieses Verhalten (Steigerung des Nüchternumsatzes) nicht nur für überschüssige Eiweiß-, sondern auch für überschüssige K.H.- und gemischte Kost, scheinbar aber nicht für Überernährung mit Fett gilt (Grafe und Weimann). Die Steigerung des Nüchternstoffwechsels bei starker Überernährung ist aus folgender (gekürzter) Tabelle 43 nach Grafe und Koch ersichtlich.

Tabelle 43.

Datum 1911	Körper- gewicht kg	Durchschnittliche Nahrungsaufnahme der vorhergehenden 8 Tage	Calorien- produktion pro 24 Stunden	Calorien/kg	Prozentzunahme der Calorien- produktion
16. 5.	40,3	etwa 25—30 Calorien	1080,8	26,8	—
26. 5.	42,0	„ 50 „	1090,4	26,0	—
9. 6.	48,2	„ 100 „	1463,1	30,4	+40
22. 6.	53,8	„ 100 „	1706,2	32,9	+60
7. 7.	60,2	„ 100 „	1946,2	32,3	+80

Die Steigerung der sp.d.W. bei gleichbleibender Überernährung beim Hund zeigt die Tabelle 44 nach Eckstein und Grafe; es wurde eine gemischte, relativ eiweißarme Nahrung von 1025 Bruttocalorien zugeführt:

Tabelle 44.

Datum 1912	Gewicht g	Überschuß über den Bedarf	Calorien in 24 Stunden	Calorien/kg	Steigerung gegenüber nüchtern	Größe des zersetzten Überschusses
22./23. 4.	6000	Hunger	300,2	50,0	—	—
24./25. 4.	6300	220%	381,7	59,6	19,3%	8,8%
28./29. 4.	6500	200%	474,0	70,7	40,2%	19,8%
29./30. 4.	6700	216%	485,9	71,5	50,0%	23,0%
1./2. 5.	6800	203%	513,0	75,4	51,0%	26,0%

Auch bei reiner K.H.-Überernährung beim Schwein konnte Grafe prinzipiell das gleiche Verhalten, Steigerung des Nüchternumsatzes, feststellen.

Daß nach Unterernährung, z. Zt. der größten Ansätze, die sp.d.W. von verschiedenen Untersuchern besonders gering befunden wurde, ist bereits erwähnt worden, auch sei darauf hingewiesen, daß im allgemeinen der Zustand der Unterernährung (von den Endstadien abgesehen) durch einen verminderten Nüchternumsatz charakterisiert ist.

Die Steigerung des Nüchternumsatzes bei länger wähernder Überernährung kann entweder aufgefaßt werden als ein erhöhter Aktivitätszustand der Zellen, der auch noch anhält, wenn diese keine Mehrarbeit mehr zu verrichten haben, oder kann auch gedeutet werden als Verzögerung der eigentlichen sp.d.W.; der nächste Nahrungsreiz träge dann auf eine noch nicht abgeklungene sp.d.W. Obwohl sich die beiden Erklärungen voneinander fundamental unterscheiden, ist die Klärung dieser Frage noch ausstehend und schwierig.

#### 4. Die sp.d.W. bei Umsatzsteigerungen anderer Ätiologie.

Die sp.d.W. ist der Ausdruck eines Energieverlustes des Organismus. Es erhebt sich dementsprechend die Frage, ob nicht dann, wenn ein plötzliches Mehr an Verbrennungen geleistet werden muß, also in erster Linie bei der Thermoregulation, im Fieber, bei der Arbeit, die sonst verloren gehende Energie der sp.d.W. für den Organismus nutzbar gemacht werden kann. Bereits Rubner wies nach, daß die erhöhte Wärmeproduktion bei Kälte eingespart wird, aus Tabelle 42 ist ersichtlich, daß bei Kälte die Unterschiede des Umsatzes zwischen gefütterten und hungernden Tieren gering sind, während bei Wärme die bekannten großen Unterschiede eintreten.

Beim Fieber scheinen nach Versuchen von Loening und von Coleman und Du Bois ähnliche Verhältnisse vorzuliegen (Tabelle 45).

Tabelle 45.

Versuchspersonen		Darreichung in g N oder Zucker	Durchschnittliche Umsatzsteigerung in %
Eiweißversuche	2 Gesunde . . . . .	10,1 g	9,3%
	4 Fiebernde . . . . .	8,6 g	4,5%
Zuckerversuche	3 Gesunde . . . . .	115,0 g	9,1%
	2 Fiebernde . . . . .	115,0 g	1,0%

Es wird also anscheinend die Wärmeproduktion der sp.d.W. für die febrile Stoffwechselsteigerung nutzbar gemacht.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Arbeit; die Energielieferung zur Arbeit erfolgt (s. später) vorwiegend auf Grund von Verbrennungen von K.H. Beim Eiweiß könnte also nur der stickstofffreie Anteil zur Energielieferung verwandt werden, und der durch Desaminierung eintretende Energieverlust muß auch bei körperlicher Arbeit in Erscheinung treten. Bei Zufuhr von K.H. dagegen könnten diese, wenn infolge körperlicher Arbeit ein Mangel an K.H. entsteht, direkt zur Arbeitsleistung herangezogen werden; da keine Energieverlust bedingenden Umwandlungsprozesse hierbei einzutreten brauchen, könnte eine Einsparung der sp.d.W. der K.H. bei körperlicher Arbeit erfolgen.

Die experimentellen Beweise für diese Forderungen schuf Lusk. Er konnte tatsächlich feststellen, daß bei körperlicher Arbeit das Eiweiß nur nach Abzug der sp.d.W. verwandt werden kann, daß dagegen bei K.H.-Zufuhr die sp.d.W. eingespart wird. Diese Befunde, besonders der letztere, sind außerordentlich wichtig, sie sprechen für die Anschauung, daß wir in der sp.d.W. in erster Linie die Wärmetönung chemischer, mit der Apposition der Nahrungsstoffe verbundenen Prozesse, in ihrem Ausmaße durch exogene und endogene Faktoren reguliert, sehen müssen und sprechen gegen die Annahme z. B. nervös-reflektorischer Vorgänge als Erklärung der sp.d.W. (Plaut und Schadow).

Da Lusk die sp.d.W. der K.H. durch das Herunterbrennen intermediärer Zwischenprodukte erklärt, folgert er, daß bei körperlicher Arbeit die Intermediärprodukte entweder nicht gebildet oder zur Arbeitsleistung herangezogen werden.

Die Befunde von Orr und Kinloch lassen sich im gleichen Sinn deuten. Es wurde eine Standardarbeit (4 Minuten Gehen) zuerst nüchtern, dann nach Zufuhr von Eiweiß (100 g Plasmon = 540 Calorien), K.H. (80 g Rohrzucker = 540 Calorien) oder Fett (35 g = 480 Calorien) geleistet.

Tabelle 46.

Nahrung	Umsatz (Calorien)					
	nüchtern			nach Mahlzeit		
	Ruhe	Arbeit	Differenz	Ruhe	Arbeit	Differenz
K.H. . . . . .	1,11	4,82	3,71	1,29	4,94	3,65
Eiweiß . . . . .	1,14	4,99	3,85	1,32	5,27	3,95
Fett . . . . .	1,08	4,85	3,77	1,19	4,96	3,77

Bei Zufuhr von Fett und Eiweiß ist die Differenz, die dem Arbeitsmehrverbrauch entspricht, gleich oder größer als die Nüchterndifferenz, bei Zufuhr von K.H. dagegen (bei annähernd gleich hohem Gesamtverbrauch) geringer. Aus diesen Versuchen geht eine Einsparung der sp.d.W. der K.H. bei körperlicher Arbeit hervor. Orr und Kinloch geben selbst eine abweichende Erklärung; sie nehmen an, daß nach der K.H.-Mahlzeit während der Arbeit die sp.d.W. abklingt; da die Arbeit nur 4 Minuten dauerte, erscheint aber diese Erklärung bei dem allgemein bekannten protrahierten Verlauf der sp.d.W. unwahrscheinlich.

##### 5. Abhängigkeit der sp.d.W. vom Inkret- und Nervensystem.

Da der Zustand der Zelle, wie auch bei Besprechung der Regulation des G.U. hervorgehoben wurde, in hervorragendem Maße durch Inkret- und Nervensystem reguliert wird, ist auch ein Einfluß dieser Systeme auf die sp.d.W. sehr wahrscheinlich. Da von Abelin und Liebesny, denen wir auf diesem Arbeitsgebiet die meisten und grundlegenden Untersuchungen verdanken, ein enger Zusammenhang des vegetativen Nerven- und des Inkretsystems auf die sp.d.W. angenommen wird, seien die beiden Systeme hier zusammenfassend behandelt.

Abelin fand, daß nach Verabreichung von Thyreoidin die sp.d.W. eine enorme Steigerung erfährt, und zwar weit mehr als die gleichzeitige Erhöhung des G.U. Abelin konnte in Fortsetzung seiner Versuche auch durch andere



Substanzen, die das vegetative Nervensystem erregen, eine Erhöhung der sp.d.W. nachweisen, so bei Tyramin, Phenyläthylamin und Adrenalin. Da der Einfluß gesteigerter Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Erhöhung der sp.d.W. bewiesen ist, folgert Abelin, daß der Zustand des vegetativen Nervensystems auch für die normale sp.d.W. von Einfluß sein muß. Der gegenseitige Zusammenhang ist ein sehr enger, das vegetative Nervensystem ist von Einfluß auf Größe und Gestaltung der chemischen Umsetzungen, die intermediären Stoffwechselprodukte beeinflussen ihrerseits den Zustand des vegetativen Nervensystems, so daß hier wohl von einem, wenn auch in den Einzelheiten noch unbekanntem komplizierten Steuerungsmechanismus gesprochen werden kann. Auch Hauri und Ruchti führen den individuell verschiedenen Ausfall der sp.d.W. auf verschiedene individuelle Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems zurück. Besonderes Interesse verdienen auch die Beobachtungen von Miyazaki und Abelin, daß die sp.d.W. der Fette, die normalerweise in ihren Versuchen fast Null ist, bei Schilddrüsenfütterung auf 17—19% des Umsatzes erhöht wird. Obwohl Bilanzversuche nicht angestellt wurden, kann ein vermehrter Verlust an Körpersubstanz als sehr wahrscheinlich gelten; es würde dann unter Thyreoidinwirkung die Speicherung von Nahrungsstoffen als Reservematerial verhindert werden; Abelin nimmt an, daß die Herabsetzung der Fixationsmöglichkeit das Primäre, Steigerung der Oxydationsprozesse das Sekundäre bei der Wirkung des Thyreoidins ist. In ähnlicher Richtung liegen die Ergebnisse von Grafe und Eckstein, die nach Exstirpation der Schilddrüse bei anhaltender Überernährung nicht, wie normalerweise, ein Steigen, sondern ein Absinken der sp.d.W. beobachteten.

Ein Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die sp.d.W. ist auch von Liebesny (1) nachgewiesen worden, er fand bei Erkrankungen mit Beteiligung des autonomen Systems die sp.d.W. herabgesetzt (vasomotorisch-trophische Neurosen, Raymondsche Krankheit, Sklerodermie). Die Versuche von Liebesny an klinischem Material sprechen auch für einen Einfluß der Hypophyse auf die sp.d.W.; bei hypophysären Störungen (Zwergwuchs, Akromegalie, Hypophysentumor, Fettsucht mit „Verdacht auf hypophysäre Störungen“) fand Liebesny eine Herabsetzung, bei Verabreichung von Hypophysenvorderlappenpräparaten eine Steigerung der sp.d.W. Ähnliche Beobachtungen machte Plaut (4), wir entnehmen ihrer Arbeit folgendes Schema (Tabelle 47):

Tabelle 47.

	G.U.	Sp.d.W.
Unterernährung . . . . .	normal oder herabgesetzt	herabgesetzt
Konstitutionelle und hypophysäre Fettsucht	normal	herabgesetzt
Hypophysäre Kachexie . . . . .	herabgesetzt	herabgesetzt
Myxödem und thyreogene Fettsucht . . .	herabgesetzt	normal
Morbus Basedow . . . . .	erhöht	wechselnd
Konstitutionelle Magerkeit . . . . .	normal	erhöht

Die Hypophyse schlechthin als Regulator der sp.d.W. hinzustellen, wie es bisweilen geschehen ist, erscheint nicht genügend begründet.

Einen Einfluß der Milz auf die sp.d.W. ist von Asher und Nakayama (5) festgestellt worden; sie fanden nach Entmilzung eine Abnahme der sp.d.W. des Fleisches. Einen direkten Einfluß des vegetativen Nervensystems konnte gleichfalls Nakayama (2) nachweisen, er fand nach doppelseitiger Splanchnicus-durchtrennung eine Steigerung der sp.d.W. nach Rohrzucker und Fleisch. Bei Verlust der chemischen Wärmeregulation nach Durchschneidung des Halsmarkes (Freund und Grafe) ist die sp.d.W. bedeutend verstärkt, dies ist insofern erklärlich, als alle Kompensationen und Hemmungen fortfallen.

#### Einfluß von anorganischen Ionen auf die sp.d.W.

Untersuchungen hierüber existieren bisher nur von Abelin (6). Abelin fand, daß bei gleichzeitiger Verfütterung von K.H. und Mono- und Dinatriumphosphat die sonst übliche Steigerung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung und des R.Q. ausbleibt; auf dem Höhepunkt der Steigerung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung nach K.H.-Zufuhr gegebenes Phosphat bewirkt ein sofortiges Absinken des erhöhten R.Q. Die Umwandlung von K.H. in Fett wird also durch Phosphat gehemmt; auch bei Eiweißzufuhr kommt es unter Phosphat nicht zu einer so hohen Zunahme der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung wie normalerweise. Ähnliche Ergebnisse erhielt Abelin auch bei Verwendung anderer Elektrolyte als Phosphat, so daß seine Annahme, daß den anorganischen Salzen ein maßgebender Einfluß auf den K.H.-Stoffwechsel zukommt, berechtigt erscheint.

### 6. Theoretische Deutung der sp.d.W.

a) **Verdauungsarbeit** (N. Zuntz). Zuntz und seine Schüler führten die erhöhte Wärmeproduktion nach Nahrungszufuhr vorwiegend auf vermehrte Verdauungstätigkeit zurück, nach ihrer Vorstellung stellte also die sp.d.W. nichts anderes als den Ausdruck einer Arbeitsleistung (Darm- und Drüsenarbeit) dar. Eine derartige Vorstellung hat in der Tat das Bestechende eines klar definierten Vorganges, die nicht nur die sp.d.W. des Eiweißes, sondern auch die der K.H. und Fette erklären würde. Zuntz stützte sich dabei auf folgende Versuche:

Von Mehring zeigte, daß bei intravenöser Zufuhr der Nahrungsstoffe eine viel geringere Oxydationssteigerung erfolgt als bei oraler. Diese Feststellung wurde von Rapport und anderen Untersuchern widerlegt, andererseits ganz neuerdings wieder von Liebeschütz-Plaut und Schadow bestätigt. Liebeschütz-Plaut und Schadow zeigten, daß die Oxydationssteigerung auch bei Injektion in die Milzvene ausblieb. Beweisend erscheint der Ausfall von Versuchen mit intravenöser Nahrungszufuhr weder in der einen noch in der anderen Richtung, die eventuell eintretenden Oxydationssteigerungen bei intravenöser und oraler Nahrungszufuhr sind wohl nicht ohne weiteres gleichzusetzen. A. Loewy (5) stellte fernerhin bei salinischen Abführmitteln (MgSO<sub>4</sub>) eine beträchtliche Oxydationssteigerung fest, jedoch zeigten Benedict und Emmes (12), daß große Agargaben den Umsatz unbeeinflusst lassen, während in Versuchen der gleichen Autoren cellulosereiche Nahrung fast dieselbe Oxydationssteigerung wie Zucker auslöste. Magnus-Levy (4) konnte weiterhin bei Knochenfütterung langanhaltende Oxydationssteigerung beobachten. Zuntz hat selbst später seine Ansicht modifiziert und die Beeinflussung anderer

Organleistungen durch Nahrungsaufnahme anerkannt. Daß die Verdauungsarbeit einen nicht unbeträchtlichen Anteil der sp.d.W. darstellt, kann andererseits nicht bestritten werden.

**b) Energieverlust durch chemische Prozesse.** Die zwangsläufig mit der Nahrung einhergehenden chemischen Umsetzungen müssen einen Energieverlust bedingen, dessen Ausdruck eben die sp.d.W. ist (Rubner). Eine derartige Erklärung der sp.d.W. erscheint vom energetischen Standpunkt aus am ehesten zuzusagen. Dieser zuerst von Rubner geäußerten Annahme haben sich die meisten späteren Autoren angeschlossen.

Zur Begründung dieser Hypothese ist eine befriedigende Definition der Art der chemischen Umsetzungen erforderlich. Für K.H. nimmt Lusk, der für Eiweiß an einer Reizwirkung festhält, ein einfaches Herunterbrennen von Intermediärprodukten an. Beim Eiweiß führt Rubner die sp.d.W. auf die Verbrennung des N-freien Restes zurück, soweit er nicht zur K.H.-Bildung verwandt wird, während Terroine (9) (s. S. 464) in der Desaminierung den für die sp.d.W. der Eiweißkörper charakteristischen Energieverlust sieht.

Geelmuyden sucht die voraussichtliche Wärmebildung der chemischen Umwandlungen der einzelnen Nahrungsstoffe zu K.H. zu berechnen; er geht dabei von der Annahme aus, daß die allgemeine Tendenz der intermediären Stoffwechselfvorgänge auf Umwandlung in K.H. hinzielt. Dies trifft für das zweite Stadium der Umwandlungsprozesse (Verfügbarmachung der Energiespeicher für den Kraftbedarf) wohl auch zu, im ersten Stadium nach der Nahrungsaufnahme ist jedoch eher eine Tendenz zur Umwandlung in Fett vorhanden (Abelin), und tatsächlich ist ja auch die sp.d.W. der Fette geringer als die der K.H.

Meyerhof, Lohmann und Meier nähern sich den Anschauungen Rubners; sie finden am überlebenden Lebergewebe mit der Warburgschen Methode eine Atmungssteigerung bei Zusatz von Alanin und Asparagin unter gleichzeitiger  $\text{NH}_3$ -Bildung und führen die Atmungssteigerung auf eine Synthese des N-freien Restes zu K.H. zurück. Jedoch ist eine Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse in bezug auf den ganzen Organismus fraglich. Sie finden bei Glykokoll, welches eines starke sp.d.W. entfaltet, am überlebenden Gewebe keine oder nur eine geringe Oxydationssteigerung. Gegen ihre Deutung spricht auch, worauf Grafe hinweist, daß die sp.d.W. der Aminosäuren beim maximal diabetischen Hunde, bei dem ein Ansatz in Form von K.H. auszuschließen ist, die gleiche wie normalerweise ist. Experimentell erscheint von den besprochenen Hypothesen die Ansicht Terroines am besten fundiert.

**c) Reizwirkung.** Die Erklärung der sp.d.W. als eine durch Intermediärprodukte ausgelöste allgemeine „Protoplasmareizung“ erscheint deshalb nicht recht befriedigend, weil die Wärmetönung der chemischen Umsetzungen unberücksichtigt bleibt und lediglich der stofflichen Natur der Zersetzungs- und Intermediärprodukte die entscheidende Bedeutung zugemessen wird. Eine Mitwirkung derartig reizender Zwischenprodukte am Zustandekommen der sp.d.W. erscheint immerhin möglich.

Als Reizsubstanzen kommen beim Eiweiß in Betracht die  $\text{NH}_2$ -Gruppe (Grafe) und der stickstofffreie Rest, wobei dieser wiederum in seiner Natur als Säuren (Benedict) wie als Substanz wirksam sein kann. Wirklich ausgeschlossen kann hiervon nur die Theorie von Benedict werden. Lusk wies

nach, daß die Stärke der sp.d.W. der einzelnen Aminosäuren durchaus nicht mit ihrem Vermögen, die Alkalireserve des Blutes herabzusetzen, konform ging.

Grafe (8) sieht in der  $\text{NH}_2$ -Gruppe als solcher, nicht etwa wie Terroine in ihrer Abspaltung die Ursache der Reizwirkung. Er stützt sich darauf, daß  $\text{NH}_3$  und einfache Amine an isolierten Zellen atmungssteigernd wirken (Ed. Grafe) und daß am Gesamtorganismus eine Parallelität zwischen Calorienproduktion und N-Gehalt der Aminosäuren bzw. des Eiweißes besteht. Auch Terroine und Bonnet beobachteten am Frosch gleiche Extrawärme der Aminosäuren pro g N (8,4 Calorien). Eine weitere Stütze für die Grafesche Anschauung kann in den Versuchen von Bang und von Seth und Lusk erblickt werden, die eine Parallelität zwischen der Stärke der sp.d.W. und der Steigerung des N-Gehaltes des Blutes bei verschiedenen Aminosäuren feststellten. Plaut und Schadow kamen allerdings zu einem gegenteiligen Resultat, sie fanden bei Einführung von Aminosäuren vom Duodenum aus bzw. durch intravenöse Injektion bei gleicher Erhöhung des N-Gehaltes im Blute verschieden starke sp.d.W.

Lusk spricht der  $\text{NH}_2$ -Gruppe jede Bedeutung für die sp.d.W. ab. In seinen Versuchen entfaltete Glutaminsäure und Asparagin überhaupt keine sp.d.W., doch weist Grafe darauf hin, daß die von Lusk verwandten Dosen viel geringer als diejenigen in seinen Versuchen waren. Jedoch steigern nach Lusk auch Leucin und Tyrosin nicht die Wärmebildung. Lusk untersuchte weiterhin die Wirkung der Ketosäuren, die den einzelnen Aminosäuren entsprechen (Milchsäure, Glykolsäure, Essigsäure) und fand bei diesen starke sp.d.W., während die der Glutaminsäure entsprechende Bernsteinsäure keinen Einfluß ergab; er folgert daraus, daß die N-freien Produkte der Aminosäuren, die Milchsäure und Glykolsäure und nicht die Aminosäuren selbst die Reizwirkung verursachen. (In seinen Versuchen war im Gegensatz zu den Befunden von Terroine Glutaminsäure ohne sp.d.W.)

Lusk fand bei seinen Versuchen, daß hinsichtlich der sp.d.W. sich Fette, K.H. und Eiweiß selbst wie ihre Intermediärprodukte addieren, jedoch tritt keine Addition ein bei Verabreichung der Ursprungssubstanz und ihrer eigenen Intermediärprodukte. So addiert sich die Wirkung von Alanin und Zucker, von Essigsäure und Zucker, aber nicht die von Milchsäure und Zucker, deshalb schließt Lusk z. B., daß Milchsäure, aber nicht Essigsäure ein Intermediärprodukt des K.H.-Stoffwechsels darstellt.

Jedoch harren noch manche Erscheinungen der Deutung. Es wirken z. B. Alanin und Glykokoll stärker oxydationssteigernd als die anderen Aminosäuren, die Wirkung der verschiedenen tierischen Eiweißkörper entspricht aber nicht ihrem Gehalt an Alanin und Glykokoll, sondern ist annähernd gleich hoch (Rapport). Ferner ist die sp.d.W. eines Gemisches von Alanin und Glykokoll bisweilen stärker als die Summe der Einzelwirkung jeder der beiden Komponenten (Weiß und Rapport). Lusk kommt so zu dem Schlusse, daß noch unbekannte Faktoren bei der sp.d.W. mitwirken und daß sie unabhängig vom Material ist, durch welches der Reiz ausgelöst wird. Es läßt sich vorläufig, zumal sich einzelne Befunde noch widersprechen, eine Überlegenheit der einen über die andere Hypothese (Grafe bzw. Lusk) noch nicht erkennen; möglicherweise üben sowohl  $\text{NH}_2$ -Gruppe wie die N-freien Reste Reizwirkungen aus.

Liebeschütz-Plaut und Schadow deuten auf Grund ihrer schon besprochenen Befunde die sp.d.W. als nervösen oder hormonalen beim Passieren der Darmwand ausgelösten Reflex. Diese Hypothese ist wohl kaum imstande, die Vielheit der Befunde der sp.d.W. am ganzen Organismus, wie besonders die Befunde von Meyerhof an isolierten Zellen und von Terroine an niederen Pflanzen befriedigend zu erklären.

Wir können zusammenfassend sagen, daß diejenige Ansicht am besten fundiert zu sein scheint, die in der sp.d.W. den Energieverlust chemischer, mit der Assimilation verbundenen Umsetzungen sieht (beim Eiweiß den Energieverlust durch Desaminierung). Die Größe des Energieverlustes richtet sich nicht nur nach Art und Menge der eingeführten Substanz, sondern auch nach dem Erregungszustand der Zelle, der nervös und inkretorisch reguliert wird. Einen nicht unbeträchtlichen Anteil der sp.d.W. stellt die Verdauungsarbeit im erweiterten Sinne dar, möglicherweise üben auch die Spaltprodukte (NH<sub>2</sub>-Gruppe, N-freie Restsubstanzen) eine Reizwirkung aus. Ein Teil der sp.d.W. der K.H. ist zweifellos auf die vermehrte Atmung zurückzuführen, in Versuchen von Frenzel und Reach betrug die Ventilation bei Körperruhe pro Minute im Mittel:

Tabelle 48.

V.P.	Kost	Ventilation ccm	R.Q.
Frenzel . . . . .	Fett	7431	0,76
„ . . . . .	K.H.	8500	0,88
Reach . . . . .	Fett	6421	0,75
„ . . . . .	K.H.	7826	0,94

## E. Der Umsatz bei körperlicher Arbeit.

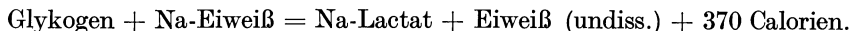
### I. Vorgänge bei der Arbeit am isolierten Muskel.

Die Beobachtung, daß der Muskel auch unter anaeroben Bedingungen Arbeit zu leisten vermag, geht bis auf Herrmann (1876) zurück. Gleichwohl ist bis in jüngste Zeit hinein die körperliche Arbeit des ganzen Organismus als oxydativer Vorgang betrachtet worden. Wir wissen heute durch die Untersuchungen von Fletcher und Hopkins und besonders durch die Arbeiten von Hill und von Meyerhof, daß der Arbeitsprozeß selbst anaerob verläuft und daß allein die Restitution einen oxydativen Charakter hat. Was wir im Respirationsversuch messen, ist also lediglich die Erholung, nicht der Arbeitsvorgang selbst. Da jedoch nach Ablauf eines Arbeitsvorganges, d. h. nach eingetretener völliger Restitution, die potentielle Energie der Muskeln auf den Stand vor Ableistung der Arbeit wieder zurückkehrt, muß die tatsächliche Energieabgabe bei der Arbeit der Abnahme der Gesamtenergie des Organismus während der Arbeit entsprechen. Diese Energieabgabe läßt sich durch calorimetrische wie durch Respirationsversuche feststellen; Voraussetzung ist dabei jedoch die völlige Einbeziehung der Restitutionsperiode (von der Zuntz'schen Schule als „Nachwirkung“ bezeichnet) in den Respirationsversuch. Der Energieverlust des Körpers durch die Arbeit entspricht also dem Aufwand, der zur

Aufladung der potentiellen (chemischen und physikalisch-chemischen) Energie des Muskels auf den Anfangszustand notwendig ist.

Auf die einzelnen Vorgänge chemischer und thermodynamischer Natur kann hier nicht näher eingegangen werden, es sei nur kurz zusammenfassend das Ergebnis der Forschungen von Meyerhof und Hill berührt.

Die Muskelcontraction wird durch (anaerobe) Spaltung von Glykogen in gleiche Mengen von Milchsäure hervorgerufen, es werden hierbei pro 1 g gebildeter Milchsäure (= M.S.) 370 Calorien als Wärme abgegeben. Die gebildete M.S. wird als Natriumlactat gebunden, es spielt sich demnach bei der Bildung und Neutralisation der M.S. folgender Vorgang ab:



Die Neutralisationswärme wird mit 135 Calorien pro 1 g M.S. angegeben<sup>1</sup>, der Energieverlust durch Bildung von 1 g M.S. aus 1 g Glykogen beträgt 235 Calorien, beide Beträge ergeben zusammen 370 Calorien, entsprechen also der Wärme der nach außen abgegebenen Calorien. Beim Erholungsvorgang, der nur bei Gegenwart und Verbrauch von O<sub>2</sub> erfolgt, spielt sich der umgekehrte Prozeß ab:

Es wird die gebildete M.S. wieder vollkommen in Glykogen zurückverwandelt, hierbei müssen 370 Calorien als Wärme wieder gebunden werden. Es wird (nach Hill)



Nun werden aber auch beim Erholungsvorgang 370 Calorien als Wärme abgegeben, die Gesamtenergie beim Erholungsvorgang beträgt also 740 Calorien, die gleiche Menge, die beim Gesamtprozeß (Arbeit + Erholung) als Wärme abgegeben wird.

Da der R. Q. des isolierten Muskels bei der Erholung gleich 1,0 ist, muß geschlossen werden, daß die gesamte bei der Erholung verbrauchte Energie aus der Oxydation von K.H., wahrscheinlich Glykogen, stammt. Da die Verbrennungswärme des Glykogens 3836 Calorien beträgt, müssen zur Bildung von Glykogen aus M.S.  $740/3836 = 1/5,2$  g Glykogen verbrannt werden; ebenso kann auch gesagt werden, daß bei der oxydativen Beseitigung einer bestimmten Menge M.S. etwa  $1/5$  ihrer Menge an K.H. verbrennt. Der Wirkungsgrad der Erholung ist also

$$\frac{\text{verbranntes Glykogen}}{\text{beseitigte M.S. (= gebildetes Glykogen)}} = \frac{1}{5,2}$$

In der Tat ist  $1/5,2$  als Wirkungsgrad der Erholung von Meyerhof beim isolierten Muskel als Durchschnittswert gefunden worden.

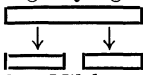
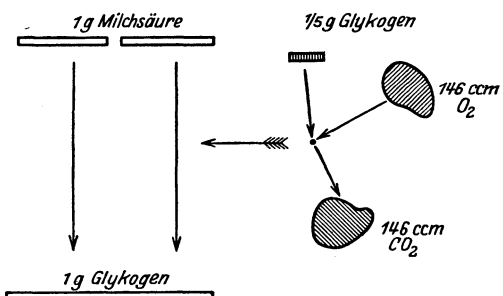
Bei Zugrundelegung eines derartigen Wirkungsgrades der Erholung werden bei der Bildung von 7 g Glykogen aus 7 g M.S. etwa 1000 ccm O<sub>2</sub> (genauer 1020) verbraucht und 1000 ccm CO<sub>2</sub> gebildet; Multiplikation von 1020 : 7 = 146 ccm O<sub>2</sub> mit dem bei der Oxydation von K.H. gültigen calorischen Wert des O<sub>2</sub> von 5,06 ergibt 740 Calorien, entspricht demnach genau der beim Arbeitsprozeß insgesamt abgegebenen Wärme. Experimentell hat Meyerhof unter gleich-

<sup>1</sup> Nach neueren Forschungen ist die Neutralisationswärme geringer, da nicht die ganze M.S. mit Eiweiß reagiert, die fehlenden Calorien werden durch Spaltung von Kreatinphosphorsäure geliefert, so daß die Bilanz von 370 Calorien gedeckt wird.

zeitiger Bestimmung des O<sub>2</sub>-Verbrauches und der Milchsäurebeseitigung auch gefunden, daß der O<sub>2</sub>-Verbrauch bei der Erholung mit dem calorischen Wert 5,06 multipliziert genau dem Energieverlust durch den gesamten Arbeitsvorgang entspricht. Hiermit ist bewiesen, daß wir tatsächlich berechtigt sind, aus dem O<sub>2</sub>-Verbrauch, obwohl dieser nur die Erholung kennzeichnet, den Gesamtenergieumsatz bei der Arbeit zu berechnen (vgl. Tabelle 49).

Den Erholungsvorgang kann man dabei als eine gekoppelte Reaktion oder als einen der Aufladung eines Akkumulators analogen Vorgang auffassen; die Energie zur Wiederherstellung der potentiellen Arbeitsenergie des Muskels wird jedenfalls durch Oxydation eines Nährstoffes (K.H.) bestritten. In übertragenem Sinne können wir vielleicht auch sagen, daß die Arbeit selbst dem Loslassen einer gespannten Feder entspricht, die Erholung wäre dann dem Aufziehen der Feder gleich zu setzen, die zum Wiederanspannen der Feder gebrauchte Energie wäre dann der eigentliche energieverbrauchende Vorgang. Wir müßten dann als zusammengehörig betrachten primär die Erholung und anschließend die Arbeitsleistung.

Tabelle 49.

		Berechnete Wärme	Gemessene Wärme
1 g Glykogen = Verbrennungswärme Cal. . . . .		3836	
			
1 g Milchsäure = Verbrennungswärme Cal. . . . .		3601	
		235	
+ Neutralisationswärme Cal. . . . .		135	
		370	370 Cal. ↔ 370 Cal.)
Oxydative Phase (Erschlaffung, Erholung, Aufbau)			
		Berechnete Wärme	Gemessene Wärme
		aus dem O <sub>2</sub> -Ver- brauch:	370 Cal.)
		146 · 5,06	
		= 740 Cal. ↔ 740 Cal.	total.

Gegen das Fundament der Hill-Meyerhofschen Hypothese sind neuerdings von Embden (2) Einwände erhoben worden. Nach Embden soll nicht M.S., sondern Ammoniak, der wahrscheinlich aus Adenosinphosphorsäure entsteht, die eigentliche Contractionssubstanz darstellen und die Spaltungswärme der Adenosinphosphorsäure die des Glykogens um ein Vielfaches übertreffen. Sicher stellt sich das Bild der Muskelcontraction und der Restitution nach den Embdenschen Befunden komplizierter dar, als wir es nach Hill und Meyerhof zu betrachten gewohnt waren. An dieser Stelle kann jedoch nicht näher auf

die interessanten Befunde Embdens eingegangen werden, es sei nur hervor-gehoben, daß auch nach Embden für die mannigfachen hin- und rückläufigen chemischen Prozesse die gesamte Energielieferung auf Grund der Verbrennung von K.H. erfolgt; die im vorliegenden gegebene Betrachtung behält also hinsichtlich des ganzen Organismus ihre Richtigkeit<sup>1</sup>.

Daß der Muskel nach dem Prinzip eines Akkumulators arbeitet, ist für die Physiologie der körperlichen Arbeit von fundamentaler Bedeutung. Der Arbeitsprozeß selbst ist durch die Entladung des Systems gekennzeichnet und die maximal mögliche Arbeitsleistung durch die maximal mögliche Entladung.

Die Geschwindigkeit der Aufladung ist bei maximalen Arbeitsleistungen dagegen begrenzt durch die maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme, die beim Menschen nach Untersuchungen von Hill, Long und Lupton ungefähr 4,0 Liter/Minute entspricht (gleich einer Bildung von 28 g Glykogen aus 28 g Milchsäure). Würde der Körper nun, wie man noch vor kurzem annahm, nach dem Prinzip einer calorischen Maschine arbeiten, so würde zur Arbeitsleistung nur die Energie zur Verfügung stehen, die der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme von 4 Liter pro Minute entspricht, also etwa 20 Calorien. Dieser Energiebetrag ist so gering, daß der Körper gar nicht in der Lage wäre, schwere Arbeitsleistungen zu vollführen. Es erweist sich vielmehr geradezu als notwendig für den Organismus, über einen Energiespeicher zu verfügen, aus dem innerhalb kurzer Zeit große Mengen von Energie freigesetzt werden können, die hernach durch die langsameren oxydativen Aufladungsprozesse wieder ergänzt werden. Wie Hill ausführt, gleicht hierin der Muskel einem Akkumulator von geringem inneren Widerstand und relativ hoher Kapazität, der rasch entladen und nachher wieder langsamer aufgeladen werden kann. Nach den Untersuchungen von Hill, Long und Lupton am Laufen macht die maximale Entladung des Muskelakkumulators einen Energiebetrag frei, der durch einen Sauerstoffverbrauch von 30 Liter/Minute oder mehr gedeckt wäre; da die maximal mögliche O<sub>2</sub>-Aufnahme nur 4 Liter/Minute beträgt, so kann die Energieentwicklung des Muskels etwa 8mal größer sein als der möglichen gleichzeitigen O<sub>2</sub>-Zufuhr entspricht.

## II. Übertragung der Vorgänge bei der Arbeit des isolierten Muskels auf den Arbeitsvorgang am ganzen Organismus.

Die Vorgänge bei der Arbeitsleistung des isolierten Muskels bilden die Grundlage der Veränderungen, die auch der ganze Organismus während der Arbeit eingeht. So erhebt sich die Forderung, die Veränderungen, die am ganzen Organismus bei körperlicher Arbeit eintreten, auf die Bildung und Beseitigung von M.S. zurückzuführen. Hill selbst übernahm es mit seinen Mitarbeitern Long und Lupton, auch am ganzen Menschen die Richtigkeit seiner Theorie nachzuweisen.

Daß während körperlicher Arbeit M.S. ins Blut übertritt, war schon früher (z. B. Ryffel 1909) beobachtet worden, die niedrige alveolare CO<sub>2</sub>-Spannung nach der Arbeit wurde von Haldane und Douglas auf die vermehrte M.S.

<sup>1</sup> Auch von Parnas ist ganz neuerdings bei der Arbeit des isolierten Muskels die Bildung von Ammoniak festgestellt worden, jedoch stehen seine Befunde in teilweisem Widerspruch zu den Resultaten von Embden, eine weitere Klärung dieser Verhältnisse muß daher noch abgewartet werden.



zurückgeführt (1908). Es war nun zur Bestätigung der Hillschen Theorie der Nachweis erforderlich, daß eine gleichsinnige Beziehung besteht zwischen der Größe der Arbeitsleistung, der M.S.-Anhäufung im Körper und der Oxydationsgröße.

Das rasche Erscheinen von Lactationen im Blute bei Muskelarbeit und das Verschwinden nach beendeter Arbeit beweist, daß Lactationen in jeder Richtung frei diffundieren können. Die Beseitigung der M.S., die ins Blut übergetreten ist, erfolgt auch in den untätigen Muskeln; Barr, Himwich und Green zeigten, daß das venöse Blut untätiger Muskeln bei Tätigkeit anderer Muskeln weniger M.S. enthalten kann als das arterielle Blut. Aus diesen Befunden darf zwar nicht auf gleiche M.S.-Konzentration im Blut und im Muskel geschlossen werden, jedoch bietet uns der M.S.-Gehalt des Blutes einen einigermaßen zuverlässigen Anhaltspunkt zur Beurteilung des M.S.-Gehaltes des Organismus.

In den Versuchen von Hill, Long und Lupton wurde der Sauerstoffverbrauch und der M.S.-Gehalt im Blute nach mäßiger und nach schwerer Arbeit untersucht, aus den Versuchen ist folgende Übersichtstabelle 50 zusammengestellt; als Arbeitstyp wurde das Gehen und Laufen gewählt, die verschiedene Schwere der Arbeitsleistung wurde durch Variation der Geschwindigkeit erhalten.

Tabelle 50.

Arbeitstyp	Geschwindigkeit pro Minute	Dauer der Arbeits- leistung Minuten	M.S. im Blut mg/100 ccm	O <sub>2</sub> -Auf- nahme ccm/Min.	Zeitpunkt der Untersuchung, Minuten nach der Arbeit
Mäßige Arbeit.					
Ruhe . . . . .	—	—	21,4	282	—
Gehen . . . . .	110 m	33	58,9	1242	1
Ruhe . . . . .	—	—	20,9	292	—
Gehen . . . . .	93 m	28	36,61	1135	1
Ruhe . . . . .	—	—	20,0	287	—
Laufen auf der Stelle .	156 Schritt	18	58,1	2360	sofort
Schwere Arbeit.					
Ruhe . . . . .	—	—	24,0	—	—
Laufen auf der Stelle .	8—9 Meilen pro Stunde	18	110,0	—	1
Ruhe . . . . .	—	—	21,0	—	—
Laufen auf der Stelle .	237 Schritt pro Minute	10	95,0	—	1
Ruhe . . . . .	—	—	24,0	—	—
Laufen auf der Stelle .	300 Schritt pro Minute „all out“	3, dann 1,	83,5	—	3

Bei der schweren Arbeit ist der O<sub>2</sub>-Verbrauch nicht gleichzeitig gemessen; aus anderen Versuchen an den gleichen Versuchspersonen und gleichartiger

Arbeitsleistung geht hervor, daß die O<sub>2</sub>-Aufnahme bei derartigen großen Arbeitsleistungen um 4 Liter pro Minute liegt, also der maximal möglichen O<sub>2</sub>-Aufnahme entspricht. Da die O<sub>2</sub>-Aufnahme durch andere Faktoren begrenzt wird (s. S. 503), ist bei derartigen Milchsäureanhäufungen (auf etwa 100 mg/o und darüber) eine Parallelität mit der O<sub>2</sub>-Aufnahme auch nicht mehr zu erwarten. Dagegen verlaufen bei mäßiger Arbeitsleistung Größe der Arbeitsleistung, M.S.-Werte im Blut und O<sub>2</sub>-Aufnahme pro Minute gleichsinnig. Bei schwerer Arbeit erhielten Barr, Himwich und Green ähnliche M.S.-Werte (etwa 100 mg/o) bei maximaler Arbeitsleistung auf dem Kroghschen Fahrradergometer.

Die Parallelität zwischen Oxydationsgröße und M.S.-Gehalt des Blutes erstreckt sich auch auf den rückläufigen Prozeß (Beseitigung der M.S.). Hill, Long und Lupton verfolgten in zwar verschiedenen aber gleichartigen Versuchen (Laufen mit hoher Geschwindigkeit) die Abnahme der M.S.-Konzentration des Blutes in einer Versuchsserie und in der anderen die Abnahme der Oxydationsgröße. Sie erhielten dabei folgende Werte:

Tabelle 51.

Versuch Nr.	Arbeitsleistung	Minuten nach der Arbeit	M.S. mg/o im Blute
10	8 Minuten Laufen, 8—9 Meilen pro Stunde, dann Laufen auf der Stelle so schnell als möglich für 1 Minute	1	80,0
		5	102,0
		10	90,0
		16	75,0
		49	40,0
11	Laufen auf der Stelle für 9,5 Minuten, 237 Schritt pro Minute (49% O <sub>2</sub> )	Ruhe	8,5
		5	204,0
		10	153,0
		16	96,0
		47	28,0
12	Laufen auf der Stelle für 10 Minuten, 237 Schritt pro Minute (atmosphärische Luft)	Ruhe	21,0
		1	95,0
		6	90,0
		12	84,0
		17	71,0
		48	41,0
13	Laufen auf der Stelle für 3 Minuten, 300 Schritt pro Minute, dann „all out“ für 1 Minute (reiner O <sub>2</sub> )	3	83,5
		9	86,0
		19	66,3
		34	42,4
		64	25,0

Abb. 10, der Arbeit von Hill, Long und Lupton entnommen, zeigt den Verlauf der einzelnen Versuche; aus dem Vergleich mit den Werten der Tabellen 53 u. 54 und der Abb. 12 ist ersichtlich, daß sowohl die M.S.-Konzentration im Blute, wie der O<sub>2</sub>-Verbrauch ihr Ruhenniveau nach derartig exzessiven Arbeitsleistungen zu etwa gleicher Zeit (nach etwa 60 Minuten) erreichen. Auch der Verlauf der Kurven ist sehr ähnlich, besonders in den späteren Zeitabschnitten der Erholung. Die Abweichungen in den ersten Erholungsminuten beruhen darauf, daß hier vorwiegend die im Muskel enthaltene Milchsäure beseitigt

wird (primäres Stadium der Erholung nach Hill), während im weiteren Verlauf die ins Blut diffundierte M.S. nach ihrer Rückdiffusion in die Muskeln der oxydativen Beseitigung anheimfällt (sekundäres Stadium der Erholung nach Hill). In den ersten Erholungsminuten zeigt sich daher ein inkongruentes Verhalten der M.S. im Blute und des  $O_2$ -Verbrauchs.

Der M.S.-Wert erreicht seinen Höhepunkt meist erst wenige Minuten nach beendeter Arbeitsleistung, der  $O_2$ -Verbrauch hingegen sinkt sofort nach beendeter Arbeit steil ab. Dies beruht darauf, daß nach großen Arbeitsleistungen kein völliges Diffusionsgleichgewicht zwischen Muskel und Blut besteht, vielmehr ist die M.S.-Konzentration im Muskel nach beendeter Arbeitsleistung vorerst noch größer als im Blut, es wird also zunächst noch im Anfang der Erholung M.S. aus dem Muskel ins Blut übertreten.

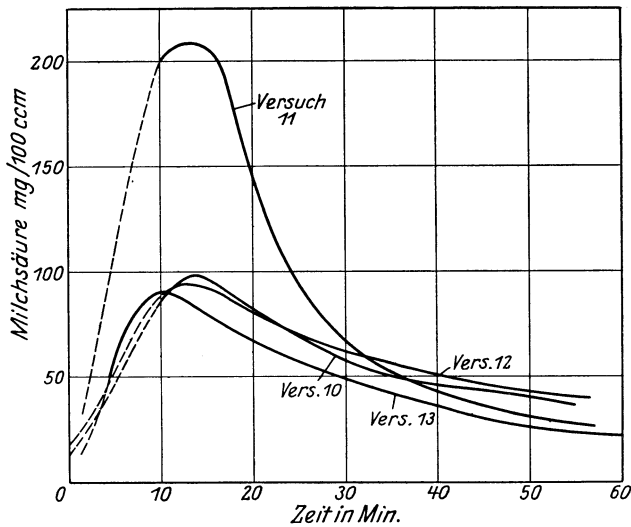


Abb. 10. Milchsäure im Blute nach Beendigung schwerer körperlicher Arbeit.

Die Beseitigung der M.S. erfolgt auch am ganzen Menschen vorwiegend durch oxydative Rückverwandlung in Glykogen, wie aus der Parallelität zwischen Milchsäureanhäufung und der Menge des Erholungssauerstoffs (Erholungsrückstand, oxygen-debt) hervorgeht. Ein kleinerer Betrag der M.S. wird allerdings im Harn ausgeschieden, jedoch spielt dieser Anteil praktisch eine untergeordnete Rolle.

Es ist von großem Interesse, daß bei Einatmung von etwa 50%  $O_2$  die M.S.-Konzentration des Blutes doppelt so hoch liegt als bei Einatmung von atmosphärischer Luft (s. Tabelle 51), die Erschöpfung der Glykogendepots kann also bei Einatmung von 50%igem Sauerstoff bis zu einem viel höheren Maße erfolgen. Dementsprechend ist auch die Menge des Erholungssauerstoffs bei Einatmung von 50%igem  $O_2$  im gleichen Maße gesteigert, wie die M.S.-Menge im Körper.

Auch die Veränderungen des R.Q. während und nach körperlicher Arbeit lassen sich vollkommen auf die Beseitigung von Milchsäure zurückführen; es gibt keinen anderen bei der Arbeit stattfindenden Prozeß, der das Verhalten

des R.Q. während und nach der Arbeit befriedigend erklären könnte. Auf die näheren Verhältnisse wird an späterer Stelle eingegangen; es sei hier nur auf folgenden Befund hingewiesen:

Im späteren Verlauf der Erholung findet sich als Ausdruck einer Speicherung von Kohlensäure eine Erniedrigung des R.Q.; bei der Beseitigung der M.S. wird Alkali frei, an welches Kohlensäure gebunden wird, anderenfalls würde eine Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite eintreten. Es wird hierbei für die verschwindende M.S. ein äquivalenter Betrag an  $\text{CO}_2$  zurückgehalten. Aus der Erniedrigung der R.Q. kann die gespeicherte Menge  $\text{CO}_2$  und damit die gesamt verschwindende Menge M.S., aus dem gleichzeitig gemessenen  $\text{O}_2$ -Verbrauch die verbrannte Menge K.H. berechnet werden. Aus dem Verhältnis beider Größen kann der Wirkungsgrad der Erholung bestimmt werden. Hill, Long und Lupton fanden hierbei als Durchschnittswert 5,2, genau den gleichen Wert wie am isolierten Muskel. Allerdings sei darauf hingewiesen, daß die Schwankungen, auf die sich der Mittelwert bezieht, nicht unbedeutend sind. Hill selbst macht auf die großen Fehlerquellen, die derartigen Versuchen und Berechnungen anhaften, aufmerksam. Jedoch kontrollierte er noch mit einer direkten Methode den derart gefundenen Wert des Wirkungsgrades der Erholung. Es wurde angenommen, daß 50% des Körpers im Diffusionsgleichgewicht mit dem Blut stehen. Aus zwei Venenblutproben wurde die Abnahme des M.S.-Gehaltes des Blutes bestimmt; es ließ sich dann berechnen, wieviel M.S. zwischen 2 Blutproben im Körper zurückgebildet wurde. Durch gleichzeitige Bestimmung des Erholungssauerstoffverbrauchs während dieser Zeit ließ sich dann ebenfalls der Wirkungsgrad der Erholung berechnen. Hill fand bei dieser Methode einen Wirkungsgrad von  $5,6 \pm 1$ , also eine recht große Übereinstimmung. Es haften zwar auch diesem zweiten Verfahren Willkürlichkeiten an, jedoch kann wohl aus der Übereinstimmung geschlossen werden, daß die Beseitigung der M.S. im ganzen Organismus in gleicher Weise erfolgt wie am isolierten Muskel, zugleich ein weiterer schöner Beweis für die Bedingtheit der durch die Arbeit hervorgerufenen Veränderungen am ganzen Organismus durch die M.S.-Bildung und -Beseitigung.

Ein letzter und zwingender Beweis ist der Nachweis, daß die Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die Menge der angehäuften M.S. befriedigend zu erklären ist. Hill, Long und Lupton berechnen unter Zugrundelegung des Wirkungsgrades von 5,2 für die Erholung, wobei zur Beseitigung von 7 g M.S. etwa 1 Liter  $\text{O}_2$  verbraucht wird, aus dem oxygen-debt pro Kilogramm die M.S. pro Kilogramm Körpersubstanz in Gramm. Es ist:

Tabelle 52.

$\text{O}_2$ -debt pro kg in l . . . . .	0,10	0,15	0,175	0,216	0,26
M.S. pro kg in g . . . . .	0,70	1,05	1,23	1,52	1,80
M.S. im Muskel in % . . . . .	0,23	—	0,41	0,51	0,62
M.S. im Muskel in %, bei Annahme, daß $\frac{1}{3}$ M.S. aus dem Muskel dif- fundiert ist . . . . .	0,15	—	0,27	0,34	0,41

Das M.S.-Maximum fand Meyerhof am isolierten Froschmuskel zu 0,35%, bei Alkalizusatz (pH = 10) zu 0,5%. Der menschliche Muskel im guten

Training kann also, wie Hill ausführt, durch freien Willen seinen Muskel bis zu einem Grad der Erschöpfung treiben, wie es durch elektrische Reizung beim isolierten Muskel erreicht werden kann.

Aus dem Verbrauch an  $O_2$  bei Arbeit und Erholung kann die M.S.-Bildung während der Arbeit berechnet werden. So berechnet Hill aus dem Sauerstoffbedarf von 23 Liter/Minute eine M.S.-Bildung von 169 g. Bei Annahme von 20 kg Muskelmasse der Versuchsperson wurde in 21 Befunden das Maximum der M.S.-Konzentration im Muskel ( $0,3\%$ ) in  $\frac{1}{2}$  Minute erreicht. Eine maximale Arbeit kann also weniger als eine halbe Minute fortgeführt werden, und hiermit stimmt die Beobachtung ausgezeichnet überein, daß nur 200 m mit der gleichen Geschwindigkeit wie 100 m (10,4 Sekunden) gelaufen werden können, alle größeren Strecken nur mit geringerer Geschwindigkeit. Hierin sehen Hill und Mitarbeiter einen ausschlaggebenden Beweis, daß die M.S. „the real and fundamental basis“ für die Muskelarbeit und Ermüdung ist.

Embsen und Jost haben neuerdings am Frosch bei Ermüdung durch elektrische Reize im ermüdeten Muskel geringere M.S.-Werte als im unermüdeten gefunden. Diese Befunde bilden einen Einwand gegen die Hillschen Versuche, die Veränderungen am ganzen Organismus bei körperlicher Arbeit auf Bildung und Beseitigung von M.S. zurückzuführen. Jedoch geben die Hillschen Versuche am Menschen ein derart komplexes, sich ausgezeichnet ergänzendes Bild, daß ein Zweifel an der ausschlaggebenden Rolle der M.S. bei der Arbeitsleistung des ganzen Organismus nicht oder jedenfalls vorerst nicht am Platze zu sein scheint. In keiner Weise kann man auf Grund der Befunde von Embsen und Jost die Veränderungen des Organismus während der Arbeit erklären.

Eine befriedigende Erklärung der Vorgänge bei Arbeit und Erholung am ganzen Organismus erscheint jedenfalls vorerst nur auf dem Boden der Hill-Meyerhofschen Theorie möglich.

### III. Erholung nach beendeter Arbeit.

Hill, Long und Lupton untersuchten in kurzen und längeren Intervallen den Abfall des  $O_2$ -Verbrauchs nach beendeter Arbeit. Sie fanden, wie erwähnt,

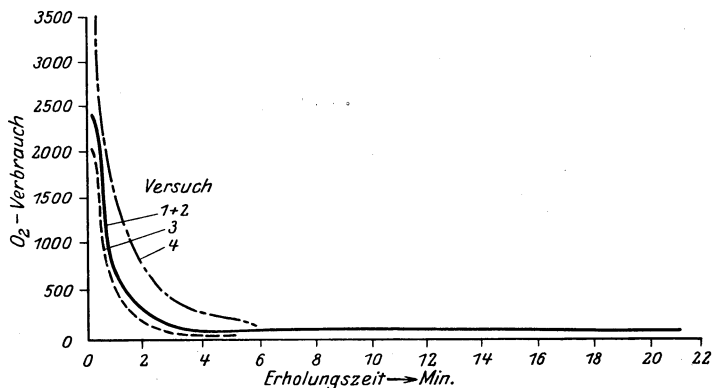


Abb. 11. Absinken des Sauerstoffverbrauchs nach beendeter Arbeit in den ersten Stadien der Erholung.

eine Parallelität mit dem Milchsäureschwund aus dem Blute und konnten deshalb auch beide Vorgänge ursächlich zueinander in Beziehung setzen. Wir können deshalb, da der Sauerstoffverbrauch nach beendeter Arbeit ein Ausdruck der Restitution von Milchsäure zu Glykogen ist, den Sauerstoff-

mehrverbrauch gegenüber der Ruhe nach beendeter Arbeit als Erholungssauerstoff bezeichnen; die Menge Sauerstoff, die insgesamt nach beendeter Arbeit über den Ruhebedarf noch verbraucht wird, bezeichnet Hill als „oxygen-debt“; für die dem „oxygen-debt“ entsprechende angehäuften M.S.-Menge nach beendeter Arbeit wird die Bezeichnung „Erholungsrückstand“ vorgeschlagen.

Im folgenden seien einige der grundlegenden Versuche von Hill, Long und Lupton in verkürzten Tabellen wiedergegeben.

### 1. Die ersten Stadien der Erholung.

Tabelle 53.

Versuchs-Nr.	Arbeitsleistung	Zeitmittel nach beendeter Arbeit O <sub>2</sub> /Min.							
		Ruhe	16' 7"	51"	1' 26"	2' 6"	3' 49"	11' 36"	
1.	Laufen 4,1 m/sec. für 3' 40"	251	2,226	960	637	477	413	272	
			15' 41"	21' 2"	21' 23"	31' 29"			
			267	257	242	263			
2.	wie Versuch 1. für 3' 30"	Ruhe	15"	45"	1' 30"	2' 30"	4'	6'	8'
		329	2,335	1,900	705	437	419	372	375
3.	mäßige Arbeit Laufen 3,3 m/sec. für 23'	Ruhe	16' 7"	49' 8"	1' 23"	2' 11"	3' 46"	6' 52"	
		267	1,930	860	558	377	345	315	
			16' 56"	25' 9"	29' 13"	38' 52"	44' 55"	57' 6"	
		320	318	321	295	262	291		
4.	Laufen 4,3 m/sec. für 4' 17"	Ruhe	17"	52"	86"	2' 13"	3' 48"	5' 51"	
		262	3,025	1,810	1,120	821	574	464	
			8' 27"	12' 26"	16' 13"	20' 46"	25' 49"	30' 58"	
			434	366	347	357	312	298	
		35' 56"	40' 59"						
		291	272						

Das Absinken des Sauerstoffverbrauchs ist in der Arbeit von Hill, Long und Lupton entnommenen Abb. 11 (s. S. 485) graphisch dargestellt.

### 2. Die späteren Stadien der Erholung.

Bei mäßiger Arbeitsleistung ist die Erholung in wenigen Minuten beendet; um die späteren Stadien der Erholung zu untersuchen, ist eine vorhergehende große Arbeitsleistung, die zu einem hohen Sauerstoffdefizit führt, Vorbedingung. Tabelle 54, ebenfalls den Arbeiten von Hill, Long und Lupton entnommen, zeigt den Erholungsvorgang in den späteren Stadien der Erholung.

Abb. 12 zeigt in graphischer Darstellung den Verlauf der in Tabelle 55 wiedergegebenen Versuche. Auf die Ähnlichkeit der in Abb. 10 wiedergegebenen M.S.-Abnahme des Blutes sei hier nochmals hingewiesen. Nach schwerer Anstrengung und einem O<sub>2</sub>-Defizit von 5—8 Liter ist nach den Versuchen von Hill, Long und Lupton die Erholung erst in 80—120 Minuten beendet.

Nach Hill und Lupton entspricht der Verlauf der Erholung (Absinken des Sauerstoffverbrauchs) in den ersten Stadien einer Exponentialkurve, im weiteren

Tabelle 54.

Versuchs-Nr.	Versuchs-Person	Oxygen-debt	Zeitmittel nach beendeter Arbeit						
			O <sub>2</sub> /Min.						
1.	H. L.	5 L.	Ruhe	5,0'	15,1'	27,5'	42,7'	57,7'	72,8'
			200	555	288	263	215	211	206
				88	108,3'	118,4'	148,8'	194'	
				205	199	204	207	208	
2.	T. A. C.	6 L.	Ruhe	5,3'	16,6'	27,8'	39,3'	50,7'	71,8'
			200	562	312	264	256	242	222
				82,2'	92,2'	113,9'	134,6'	145,0'	
				244	219	222	223	217	
3.	T. A. C.	6,2 L.	Ruhe	5,1'	17,9'	33,1'	48,3'	63'	78'
			205	626	309	263	249	234	229
				93'	118'	133'	148'	209'	
				222	230	217	229	230	
4.	H. L.	5 L.	Ruhe	5,1'	15,7'	26,2'	36,4'	46,5'	67,1'
			191	536	284	249	227	222	211
				87,5'	107,8'	128,3'	138,5'		
				208	206	218	218		
5.	C. N. H. C.	8,4 L.	8,4'	23,6'	36,1'	47'	57,1'	77,3'	87,3'
			657	380	333	328	295	298	305
				98,4'	120,4'	132,6			
				280	274	291			

Verlauf der Erholung tritt eine Verzögerung ein. Hill führt diese Erscheinung darauf zurück, daß zuerst die im Muskel angehäuften Milchsäure beseitigt wird,

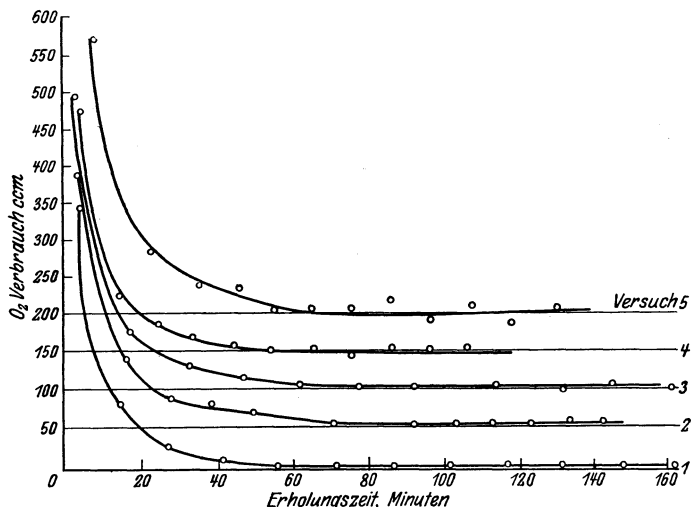


Abb. 12. Absinken des O<sub>2</sub>-Verbrauchs nach Beendigung schwerer körperlicher Arbeit.

deren Verschwinden allein einer Exponentialfunktion entspricht; die ins Blut diffundierte M.S. muß zu ihrer Beseitigung wieder in den Muskel hinein diffundieren, und dieser Rückdiffusionsprozeß bedeutet eine beträchtliche Verzögerung

der Restitution. Nach Hill und Lupton wird die im Muskel angehäufte M.S. mit einer Geschwindigkeit von 15 Gramm/Minute beseitigt, die ins Blut diffundierte dagegen mit einer Geschwindigkeit von 0,045 Gramm/Minute. Hill trennt demnach die Erholung nach beendeter Arbeit in 2 Phasen: das primäre Stadium, welches der Rückbildung der im Muskel befindlichen M.S. und das sekundäre, das der Beseitigung der ins Blut und andere Organe diffundierten M.S. nach ihrer Rückdiffusion in die Muskulatur entspricht. Scharf läßt sich naturgemäß eine derartige Unterscheidung nicht durchführen, denn es gelangt auch bereits in den ersten Erholungsminuten ein kleiner Anteil der Blutmilchsäure in den Muskel und bedingt eine geringe Abweichung von der Exponentialkurve auch in den ersten Erholungsminuten (s. S. 491).

### 3. Methoden zur Bestimmung des Erholungsvermögens.

Simonson (1, 3) arbeitete Methoden aus, um die für viele Fragen wichtige Geschwindigkeit der Erholung in einfacher Weise festzustellen. Die von Hill verwandte Methode der Anstellung einer großen Reihe von Respirationsversuchen ist praktisch kaum durchführbar, da die Analyse derart großer Versuchsreihen das Zusammenarbeiten mehrerer geschulter Kräfte und die Mittel großer Institute erfordert.

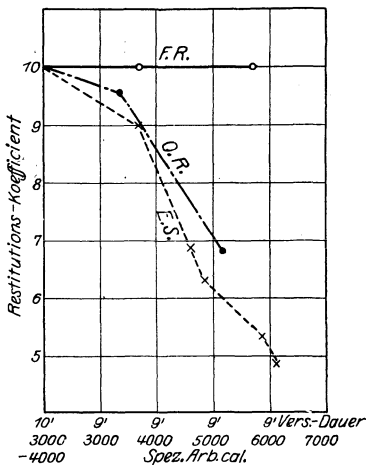


Abb. 13. Die Höhe des Restitutionskoeffizienten bei steigendem Arbeitsverbrauch.  
(Aus Pflügers Archiv Bd. 214.)

Der Erholungsrückstand wird nach dem auf S. 414 angegebenen Verfahren in Calorien berechnet (= spezifische Arbeitscalorien) und der Quotient:

$$\frac{\text{spezifische Arbeits-Calorien der Hauptperiode}}{\text{spezifische Arbeits-Calorien der Nachperiode}} = \text{Restitutionskoeffizient (Rc)}$$

bildet einen Anhaltspunkt für die Geschwindigkeit der Erholung. Bei dem durchschnittlichen Wert der spez. Arbeitscalorien von 3000—4000 gelten Werte von  $>10$ —9 noch als normal. Die Höhe des Restitutionskoeffizienten ist hierbei abhängig von der gewählten Arbeitsgröße und Versuchsdauer. Durch Verkürzung der Versuchszeit und Vergrößerung der Arbeitsleistung wird der Restitutionskoeffizient kleiner, der Grad des Absinkens des Restitutionskoeffizienten bietet einen Anhaltspunkt für das individuell verschieden starke Erholungsvermögen.

Das derart ermittelte Erholungsvermögen der untersuchten 3 Versuchspersonen ist in Abb. 13 ersichtlich; es bestehen demnach bei an sich gesunden Versuchspersonen deutliche Verschiedenheiten des Erholungsvermögens.



Diese angenäherte Methode zur Bestimmung des Erholungsvermögens bewährte sich bei der Untersuchung der Beeinflussung des Restitutionsvermögens durch verschiedene Faktoren; jedoch handelte es sich um größere Einwirkungen (Stehen, chronische Schwefelvergiftung), und es bestand das Bedürfnis nach einer Methode auch zur Erfassung kleinerer Abweichungen. Vor allem war bei der beschriebenen Methode das Erholungsvermögen als eine Funktion der Zeit und der Größe des Arbeitsumsatzes ausgedrückt (als „Vollkommenheit“ der Restitution), während das Restitutionsvermögen als Intensitätsbegriff lediglich eine Funktion der Zeit darstellen sollte. Praktisch hatte die beschriebene Methode (Restitutionskoeffizient) den Nachteil, daß zur Ermittlung des individuellen Erholungsvermögens (s. Abb. 13) mindestens 3 Arbeitsversuche mit verschieden großer Arbeitsleistung angestellt werden mußten, bei Darstellung des Erholungsvermögens lediglich als Funktion der Zeit ist dagegen nur ein Arbeitsversuch notwendig.

Es wurde daher eine andere Methode der Bestimmung des Erholungsvermögens ausgearbeitet, die auf dem exponentialen Verlauf der Erholung beruht. Bezeichnet Cal. A den Erholungsrückstand (in Cal. ausgedrückt) zu Beginn der Erholung, Cal. t den zur Zeit t noch bestehenden Erholungsrückstand, so ist

$$\text{Cal. A} = \text{Cal. t} \cdot e^{\text{Rk} \cdot t}$$

Der Ablauf der Restitution ist von der Konstanten Rk abhängig; in der Restitutionskonstanten Rk haben wir daher den Ausdruck des Erholungsvermögens zu sehen. Auflösung der Gleichung nach Rk gibt die in ihrer Anwendung sehr einfache Formel:

$$\text{Rk} = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{\text{Cal. A}}{\text{Cal. t}}$$

Als Standardarbeitsleistung diente das 30malige Heben eines 12,5 kg schweren Gewichtes; nach Beendigung derselben wird ein Respirationsversuch von 3 Minuten (t) und anschließend daran ein solcher von 6 Minuten Dauer abgenommen. Cal. A entspricht dann dem Erholungssauerstoff beider Versuche, Cal. t dem Erholungssauerstoff allein des zweiten.

Tabelle 55.

Versuchsperson	Datum 1926	Cal. A	Cal. t	Rk
E. S.	21. 6.	5513	1628	0,4069
	18. 6.	5295	1623	0,3942
	24. 6.	4835	1376	0,4189
O. R.	19. 6.	7449	1578	0,5173
	23. 6.	5352	1182	0,5034
	29. 6.	4872	1092	0,4985
F. R.	14. 6.	5079	546	0,6350
	23. 6.	4098	456	0,7319
	5. 7.	3522	516	0,6402

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 723, „Tabelle 2“.)

Die an 3 Versuchspersonen erhaltenen Werte sind in Tabelle 55 wiedergegeben, die Werte der Rk sind bei den gleichen Versuchspersonen konstant, bei den verschiedenen Versuchspersonen als Ausdruck verschiedener konstitutioneller Veranlagung verschieden. Die Kenntnis dieser Verschiedenheiten ist darum praktisch von Interesse, weil durch sie die Geschwindigkeit der Ermüdung bei Ausführung einer Arbeit und die Geschwindigkeit der Erholung nach beendeter Arbeit gekennzeichnet ist.

Tabelle 56.

Versuchsperson	Datum 1926	Cal. A	Cal. t	Rk	Durchschn. Rk bei großer Arbeitsleistung (30 Hebungen)
O. R.	20. 6.	3522	396	0,73	0,50
E. S.	9. 6.	3765	366	0,78	0,40
F. R.	17. 6.	3126	(100)	1,13	0,63—0,73

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 723, „Tabelle 6“.)

Die Größe des Erholungsrückstandes (Cal. A) ist nach Tabelle 55 ohne Einfluß auf die Höhe der Rk; jedoch ist bei kleinerer gleichartiger Arbeitsleistung (15maliges Heben des gleichen Gewichts, Versuchsdauer 1 Minute) die Restitutionskonstante wesentlich höher (Tabelle 56); dies muß darauf zurückgeführt werden, daß für die Größe der M.S.-Diffusion vor allem die zeitliche Ausdehnung der Arbeit maßgebend ist; auch die Menge der angehäuften M.S. und damit die Größe des M.S.-Gefälles von Muskel/Blut könnte von Einfluß auf die Menge der diffundierten M.S. sein. Aus Versuchen von Rießler (mündliche Mitteilung) geht auch eine gewisse Beeinflussung der Höhe der Rk durch die Größe des Erholungsrückstandes hervor; nach eigenen neueren Versuchen an einem größeren Material (30 Versuchspersonen, bisher unveröffentlicht) an andersartiger Arbeitsleistung (Kniebeugen) ist der Einfluß der Größe des Erholungsrückstandes bei gleicher Arbeitsdauer nur gering im Verhältnis zum Einfluß der zeitlichen Ausdehnung.

#### 4. Erholungspausen.

Auf Grund der angegebenen Methode können auch, nach Bestimmung des Erholungsvermögens, die für eine bestimmte Arbeit oder einen bestimmten Erholungsrückstand ausreichenden Erholungspausen berechnet werden; es ist dann

$$t = \frac{1}{Rk} \cdot \ln \frac{\text{Cal. A}}{\text{Cal. t}},$$

wobei  $t = 100$  gesetzt wird, was einer praktisch völlig ausreichenden Erholung entspricht. So wird z. B. bei einem Erholungsrückstand von 5000 Calorien und einer Rk von 0,5 die Erholungspause  $t = 1/0,5 \cdot \ln 5000/100 = 7,8$  Minuten, bei einer Rk von 0,4 die Erholungspause 9,8 Minuten betragen müssen. Umgekehrt, wenn die Länge der Pausen vorbestimmt ist, kann der dazu im Gleichgewicht stehende Erholungsrückstand berechnet werden, es wird dann

$$\text{Cal. A} = \text{Cal. t} \cdot e^{Rk \cdot t},$$

wobei auch hier  $\text{Cal. t} = 100$  zu setzen ist.

Die Methode ermöglichte den Nachweis, daß auch bei kurzer Erholungsdauer (kurz im Verhältnis zu den von Hill untersuchten sehr ausgedehnten Erholungszeiten bis zu 2 Stunden Dauer) ein Einfluß zurückdiffundierender M.S. erkennbar ist. Der Wert Cal. A bezog sich gewöhnlich auf eine Erholungsdauer von insgesamt 9 Minuten; in einigen Versuchen bei größerem Erholungsrückstand war aber nach 9 Minuten die Erholung noch nicht völlig beendet, und es wurde hier eine weitere Erholungsperiode von 3—4 Minuten Dauer eingeschaltet; in solchen Fällen ließ sich noch ein zweiter Wert für die Erholungskonstante Rk für  $t = 9$  berechnen (Rk II) (vgl. Tabelle 57). Die Werte Rk II liegen tiefer als die Werte Rk I ( $t = 3$ ), die Verzögerung der Restitution in ihrem weiteren Verlauf (10.—14. Minute) steht in Einklang mit den Hillschen Befunden und muß auf die Rückdiffusion der ins Blut übergetretenen M.S. zurückgeführt werden.

Tabelle 57.

Versuchsperson	Datum 1926	Rk (I)	Rk (II)	Cal. t (gef.)	Cal. t (berechn.)	Differenz	
						Rk (I) Rk (II)	Cal. t (gef.) Cal. t (berechn.)
E. S.	18. 6.	0,39	0,32	285	158	0,07	127
	15. 6.	0,37	0,36	204	181	0,01	23
O. R.	14. 6.	0,34	0,25	660	301	0,09	359
F. R.	12. 6.	0,43	0,40	120	93	0,03	27

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 726, „Tabelle 5“.)

### 5. Einfluß exogener und endogener Faktoren auf die Erholungsgeschwindigkeit.

Da die Erholung auf einem oxydativen Vorgang beruht, werden alle Faktoren, von denen die O<sub>2</sub>-Versorgung des Körpers abhängt, auch auf die Geschwindigkeit der Erholung von Einfluß sein. Es besteht deshalb eine Abhängigkeit der Restitutionsgeschwindigkeit von der O<sub>2</sub>-Aufnahme in Blut und Muskel, von der Funktionstüchtigkeit der Atmung und des Kreislaufs, von der Zusammensetzung des Blutes usw.

a) **Sauerstoffangebot der Außenluft.** Beim ruhenden Organismus ist innerhalb weiter Grenzen die Konzentration des Sauerstoffs in der Außenluft ohne Einfluß auf die Höhe des O<sub>2</sub>-Verbrauchs. Während körperlicher Arbeit tritt aber ein Zustand relativer Anoxybiose ein und in diesem Falle ist eine deutliche Abhängigkeit der O<sub>2</sub>-Aufnahme vom Angebot des O<sub>2</sub> in der Außenluft vorhanden. In diesem Zusammenhang sei auf die interessanten Untersuchungen von Campbell hingewiesen. Campbell (2) fand, daß auch im Ruhezustande ein Einfluß der O<sub>2</sub>-Spannung auf den O<sub>2</sub>-Gehalt der Gewebe besteht. Er legte Luftdepots unter der Haut an, nach einiger Zeit stellten sich dann eine konstante O<sub>2</sub>-Spannung von 20—30 mm Hg ein. Campbell variierte den O<sub>2</sub>-Gehalt der Inspirationsluft von 11—90,77%; Zunahme der O<sub>2</sub>-Spannung der Inspirationsluft führte auch zur beträchtlichen Erhöhung der O<sub>2</sub>-Spannung unter der Haut (bis um 26 mm), Abnahme der O<sub>2</sub>-Konzentration in der Inspirationsluft zu einer entsprechenden Abnahme der O<sub>2</sub>-Spannung unter der Haut. Interessanterweise steigt auch bei völlig gesättigtem Blut-Hb (z. B. bei vielen

Typen körperlicher Arbeit) der  $O_2$ -Gehalt der Gewebe. Diese Beobachtungen bilden eine schöne Ergänzung zu den Versuchen von Hill, Long und Lupton mit der Einatmung 50%iger  $O_2$ -Gemische.

Hill, Long und Lupton fanden, daß bei Arbeit in 50%igen  $O_2$ -Gemischen die  $O_2$ -Aufnahme, d. h. die Beseitigungsgeschwindigkeit der M.S. um ein bedeutendes vermehrt war; statt einer maximalen  $O_2$ -Aufnahme von etwa 4 Liter/Minute fanden Hill, Long und Lupton Werte von 5 und 5,5 Liter/Minute. Auch nach beendeter Arbeit sind die ersten Stadien der Erholung beschleunigt, nicht dagegen die Erholung in ihrem weiteren Verlauf (sekundäres Stadium). Dies ist auch insofern völlig erklärlich, als ja nur im ersten Stadium die im Muskel befindliche M.S. beseitigt wird; da die Beseitigung der ins Blut übergetretenen und zurückdiffundierenden M.S. in erster Linie abhängt von der Diffusionsgeschwindigkeit, so ist auch ein Einfluß auf das sekundäre Stadium der Erholung gar nicht zu erwarten. Hill fand den deutlichsten Einfluß bei etwa 50%igen  $O_2$ -Gemischen, nicht dagegen bei der Einatmung von etwa 100%igem  $O_2$ .

Eine Abhängigkeit der Erholungsgeschwindigkeit von der Abnahme des  $O_2$ -Druckes muß am deutlichsten aus dem Verhalten bei körperlicher Arbeit im Hochgebirge hervorgehen. Exakte Untersuchungen liegen hier noch nicht vor; jedoch wir sind wohl berechtigt, auf derartige Vorgänge zu schließen: daß die „Nachwirkung“ nach körperlicher Arbeit im Hochgebirge verzögert ist, wurde mehrfach festgestellt (Durig, Loewy); die absolute Dauer der „Nachwirkung“ bietet zweifellos einen ungefähren Anhaltspunkt für die Erholungsgeschwindigkeit. Auch führt Arbeit im Hochgebirge zu einer schnelleren und bedeutenderen M.S.-Anhäufung im Blute [Barcroft (2)].

**b) Sauerstoffaufnahme durch den Muskel.** Chauveau und Kaufmann fanden bei Untersuchung des Levator Labii sup. des Pferdes einen Sauerstoffverlust des arteriellen Blutes in den Capillaren von 11,4% bei Ruhe gegenüber 13,65% bei Arbeit; Zuntz und Hagemann fanden bei Tretarbeit beim Pferde bei Ruhe einen  $O_2$ -Verlust von 7,3%, bei Arbeit 9,64%; beim Menschen beträgt die Ausnutzung des arteriellen  $O_2$  20—34% in der Ruhe, bei körperlicher Arbeit 46%. Die Ausnutzung des Blutsauerstoffs steigt demnach bei körperlicher Arbeit, jedoch ist die verbesserte Ausnutzung nicht, wie es zuerst scheinen könnte, ein direkter Anhaltspunkt für eine erhöhte Oxydationsgeschwindigkeit, vielmehr liegen die Verhältnisse komplizierter.

Für die Aufnahme des  $O_2$  durch den Muskel aus dem Blute ist der Dissoziationsgrad des Oxyhämoglobins, die Zeitdauer des Verweilens des zugeführten arteriellen Blutes auf der Fläche der Gewebscapillaren, die Größe der capillaren Oberfläche im Verhältnis zum Aortenquerschnitt, endlich die Schnelligkeit des Zutransportes des arteriellen Blutes vom Herzen zu den Gewebscapillaren maßgebend (Kaup und Grosse).

Die Dissoziation des Oxyhämoglobins und damit die  $O_2$ -Aufnahme durch den Muskel ist während der Arbeit beträchtlich erhöht, dabei ist nach Bainbridge die Aufnahme aus den Lungen an das Hb nicht im gleichen Maße vermindert, so daß die Erholungsgeschwindigkeit durch die bei körperlicher Arbeit erhöhte Dissoziation des Oxy-Hb beschleunigt wird.

Die capillare Oberfläche ist während der Arbeit bedeutend vergrößert, nach Krogh beträgt im ruhenden Muskel die Gesamtoberfläche der Capillaren

pro 1 cm Muskel 3—30, bei aktiver Betätigung nahezu 400 qcm. Hierdurch kann die Blutversorgung des Muskels bei der Arbeit um das 6—8fache steigen (Bainbridge). Die Strömungsgeschwindigkeit wird durch die Erweiterung der Capillaren im negativen Sinne beeinflusst, doch wird dieser Faktor durch die Zunahme des Schlagvolumens und die Beschleunigung der Schlagfrequenz überkompensiert. Beide Faktoren, Zunahme der capillaren Oberfläche und des Schlagvolumens wirken gleichsinnig hinsichtlich der O<sub>2</sub>-Versorgung des Muskels, gegensinnig hinsichtlich der Verweildauer des Blutes in den Muskelcapillaren und damit der O<sub>2</sub>-Ausnutzung. Maßgebend für die Erholungsgeschwindigkeit ist jedoch allein die O<sub>2</sub>-Versorgung, in dem Verhalten der O<sub>2</sub>-Ausnutzung kann demnach ein Ausdruck der Erholungsgeschwindigkeit nicht gesehen werden.

Systematische Untersuchungen über die Abhängigkeit des Erholungsvermögens von dem Hb-Gehalt des Blutes sind bisher nicht erfolgt, es besteht nur die Erfahrungstatsache, daß Anämische sich nach körperlicher Arbeit schwer erholen.

c) **Kreislauf.** Der wesentliche Einfluß der Funktionstüchtigkeit des Kreislaufs auf das Erholungsvermögen wurde bereits berührt. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Kreislaufs auf das Erholungsvermögen sind bisher als direkte Fragestellungen nicht unternommen worden. Atzler und Herbst (1) fanden eine Abhängigkeit der Ermüdung des am Ergographen arbeitenden Fingers von dem Grad der Abschnürung des Oberarms, d. h. der Beeinträchtigung des Blutumlaufs. Hierbei ist die Erholungsgeschwindigkeit nicht direkt gemessen, jedoch ist der Eintritt der Ermüdung umgekehrt von der Erholungsgeschwindigkeit abhängig. Allerdings ist bei der Ermüdung am Ergographen eine zentrale Ermüdung nicht sicher auszuschließen, denn nach willkürlicher Ermüdung ist elektrische Reizung noch wirksam. Paralleluntersuchungen mit elektrischer Reizung sind aber scheinbar bei dieser Versuchsreihe nicht ausgeführt worden. Ein Einfluß des Kreislaufs auf die direkt gemessene Erholungsgeschwindigkeit kann aber aus Versuchen von Simonson (2) geschlossen werden. Beim Stehen findet nach Untersuchungen von Atzler und Herbst (2) eine Blutanschoppung in den unteren Extremitäten statt; diese Blutmenge wird bei einer im Stehen geleisteten Arbeit der Blutversorgung der arbeitenden Muskeln entzogen. Simonson ließ die von ihm untersuchten 3 Versuchspersonen vor Ableistung der Standardarbeit 10—15 Minuten stehen; auch die Erholung erfolgte hierbei im Stehen, nicht wie sonst im Sitzen. Es ergab sich nun in Abhängigkeit von der Standdauer eine Herabsetzung des Restitutionsvermögens. Abb. 14 zeigt die Verschlechterung der Restitution beim Stehen gegenüber dem Sitzen, als Maß des Restitutionsvermögens dient der „Restitutionskoeffizient“ (s. S. 488).

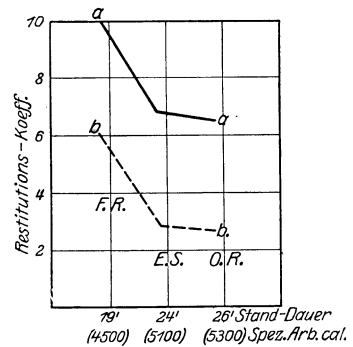


Abb. 14. Der Restitutionskoeffizient beim Sitzen a—a und Stehen b—b. (Aus Pflügers Archiv Bd. 214.)

mit elektrischer Reizung sind aber scheinbar bei dieser Versuchsreihe nicht ausgeführt worden. Ein Einfluß des Kreislaufs auf die direkt gemessene Erholungsgeschwindigkeit kann aber aus Versuchen von Simonson (2) geschlossen werden. Beim Stehen findet nach Untersuchungen von Atzler und Herbst (2) eine Blutanschoppung in den unteren Extremitäten statt; diese Blutmenge wird bei einer im Stehen geleisteten Arbeit der Blutversorgung der arbeitenden Muskeln entzogen. Simonson ließ die von ihm untersuchten 3 Versuchspersonen vor Ableistung der Standardarbeit 10—15 Minuten stehen; auch die Erholung erfolgte hierbei im Stehen, nicht wie sonst im Sitzen. Es ergab sich nun in Abhängigkeit von der Standdauer eine Herabsetzung des Restitutionsvermögens. Abb. 14 zeigt die Verschlechterung der Restitution beim Stehen gegenüber dem Sitzen, als Maß des Restitutionsvermögens dient der „Restitutionskoeffizient“ (s. S. 488).

Die untere gestrichelte Linie b—b der Abb. 14 gibt die Werte der Restitutionskoeffizienten bei der in der Abszisse angegebenen Standdauer und den ebenfalls in der

Abszisse angegebenen spezifischen Arb.-Cal. an, die obere ausgezeichnete Linie a—a enthält die entsprechenden Normalwerte (Restitution im Sitzen).

Aus Versuchen von Eppinger, Kisch und Schwarz geht die Verschlechterung des Erholungsvermögens bei Herzkranken hervor.

**d) Ventilation.** Ein Einfluß der Ventilation auf die Erholungsgeschwindigkeit geht aus Versuchen von Simonson hervor. Simonson verfolgte die Erholung nach 30 Kniebeugen unter normalen Bedingungen und bei willkürlicher Überventilation, die sich auf die ersten drei Erholungsminuten erstreckte. Es ergab sich hierbei eine außerordentliche Beschleunigung des Erholungsvermögens, durchschnittlich von Werten der Rk von 0,5 auf 1,0 und darüber. Die Beschleunigung der Erholung durch willkürliche Überventilation ist derart, daß zur Erklärung die verbesserte O<sub>2</sub>-Versorgung kaum ausreicht; für die Wirkung der willkürlichen Überventilation scheint auch eine Kreislaufwirkung (Erleichterung der Herzarbeit durch Pumpwirkung) und vermehrte Abdunstung der CO<sub>2</sub> verantwortlich zu sein. Auf die Bedeutung dieses Befundes für die Arbeits- und Sportphysiologie sei nur kurz hingewiesen.

**e) Oxydationsvermögen der Zelle.** Abgesehen von den besprochenen Faktoren, die mit der O<sub>2</sub>-Versorgung des Körpers verknüpft sind, ist die Erholungsgeschwindigkeit vom Oxydationsvermögen der Zelle selbst, vom physikalisch chemischen Milieu, der Körpertemperatur, von nervösen und hormonalen Einflüssen, endlich vom anatomischen Bau der Versuchsperson abhängig.

Daß letzten Endes das Oxydationsvermögen der Zelle selbst maßgebend für die Erholungsgeschwindigkeit ist, bedarf keiner Diskussion. Gleichwohl hat der experimentelle Nachweis einer solchen Abhängigkeit prinzipielles Interesse. Eine derartige Abhängigkeit läßt sich am besten durch Verabreichung pharmakologisch wirksamer Substanzen, deren Hauptangriffspunkt ein cellulärer ist, zeigen. Nach Untersuchungen von Negelein bei Warburg hemmt H<sub>2</sub>S an isolierten Zellen ebenso intensiv wie HCN die Oxydationen. Simonson und Richter (6) konnten nun bei der chronischen Schwefelvergiftung, der sie selbst und Rießer sich unterzogen und die im pharmakologi-

schischen Sinne als chronische H<sub>2</sub>S-Vergiftung anzusprechen ist, eine Herabsetzung des Restitutionsvermögens nachweisen (s. Abb. 15); Linie b—b bezeichnet die Höhe der Restitutionskoeffizienten auf dem Höhepunkte der Schwefelvergiftung, Linie a—a die normalen Vergleichswerte.

Die celluläre Oxydationsgeschwindigkeit drückt sich, wahrscheinlich über den Umweg des M.S.-Spiegels in Blut und Muskel (s. S. 443) auch in der Höhe des Ruhe-O<sub>2</sub>-Verbrauches pro Kilogramm Körpergewicht aus (Simonson und Rießer). Es erscheint aber hierbei als das Primäre die veränderte Restitution und die Einstellung des Ruhenniveaus als das Sekundäre. Immerhin ergibt sich im Endeffekt eine gleichsinnige Beziehung zwischen der Höhe der normalen Zelloxydationen und der Erholungsgeschwindigkeit.

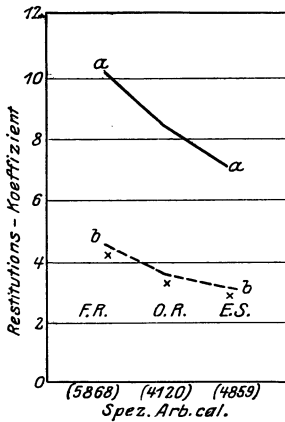


Abb. 15. Der Restitutionskoeffizient bei chronischer Schwefelvergiftung (b—b) und im normalen Zustande (a—a). (Aus Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 50. 1926.)

Es sei hier auch auf die schönen Untersuchungen Embdens und seiner Mitarbeiter über das Lactazidogen-Synthesevermögen von Muskelbrei, d. h. das Restitutionsvermögen überlebender Zellen hingewiesen. Er fand bei ermüdeten Muskeln wie bei absterbenden (d. h. bei länger laufenden Präparaten) Herabsetzung der Synthesefähigkeit; bei Fischen, die lange auf dem Trockenen überleben, blieb auch die Synthesefähigkeit länger erhalten als bei kurz überlebenden. Es ergibt sich hieraus eine interessante Parallelität zwischen Restitution, Ermüdung und Tod.

**f) Einfluß verschiedener Substanzen auf das Erholungsvermögen.** Die bekannte Abhängigkeit der Zellfunktion vom physikalisch-chemischen Milieu wird sich auch in der Beeinflussung der Erholungsgeschwindigkeit äußern; systematische Untersuchungen am ganzen Organismus liegen bisher hierüber nicht vor, waren wohl auch nicht immer eindeutig.

**Milchsäure.** Am besten ist der Einfluß der M.S. selbst auf den Erholungsvorgang untersucht; im absoluten Maße ergibt sich eine Parallelität zwischen M.S.-Menge und Oxydationsgröße; die Oxydationsgröße steigt ungefähr im Quadrat zur angehäuften M.S.; Hill, Long und Lupton nennen daher die M.S. direkt den „Regulator der Oxydation“. Es wird also um so mehr M.S. in der Zeiteinheit beseitigt, je mehr M.S. vorhanden ist; in diesem Sinne ergibt sich eine erhöhte Oxydationsgeschwindigkeit bei wachsender M.S.-Konzentration. Betrachtet man dagegen den Verlauf der Erholung bei verschiedenen M.S.-Konzentrationen, so ergibt sich eine Verzögerung der Restitution bei wachsender M.S.-Anhäufung (s. Tabelle 56 u. 57); dies beruht sicher zum größten Teil auf einem Überwiegen des Anteils der ins Blut tretenden M.S.; doch fand Okagawa, am Durchströmungspräparat arbeitend, daß das Verschwinden der M.S. bei geringer Konzentration derselben beschleunigt wird; die Restitution ist darnach „ein Prozeß, der sich selbst begünstigt“. Nach letzten Versuchen von Kitano (persönliche Mitteilung von Rießer) erscheint jedoch die Deutung von Okagawa nicht einwandfrei.

**cH, CO<sub>2</sub>-Spannung.** Aus Versuchen von Meyerhof geht in ähnlicher Weise die Abhängigkeit der Restitution von der CO<sub>2</sub>-Spannung und der cH hervor, zunehmende CO<sub>2</sub>-Spannung und cH wirken hemmend auf den Erholungsvorgang (vgl. auch die Befunde von Clark-Kennedy und Mitarbeiter, S. 504). Die Wirkung der cH auf die Synthese zu Lactacidogen ist nach den neuesten Untersuchungen von Embden ein sehr komplexer Vorgang; auch am ganzen Organismus ist die Wirkung der veränderten cH auf die Restitutionsgeschwindigkeit nicht ohne weiteres abzusehen, da nicht allein das celluläre Oxydationsvermögen, sondern auch Dissoziation des Oxy-Hb, Gefäßweite (Atzler und Lehmann [6]), Atmung (im Sinne einer Restitutionsförderung) durch die cH beeinflußt werden. Teleologisch können die letzteren Wirkungen als Kompensation gegenüber der Zellwirkung der Veränderung der cH betrachtet werden.

**Andere Ionen.** Am isolierten Muskel ist von Embden und seinen Mitarbeitern der Einfluß verschiedener Ionen auf das Restitutionsvermögen (Lactazidogen-Synthese) untersucht worden, eine besonders auffallende Verstärkung ergab sich bei Untersuchung der Fluor-Ionen. Sehr bemerkenswert in dieser Hinsicht sind auch die Untersuchungen von Engel und von Rießer und Heianzan, die unter der Wirkung von Bromessigsäure und von Ammoniak Zunahme der Lactazidogen-Synthese beobachteten. Diese Untersuchungen haben

auch für die Vorgänge am ganzen Organismus deshalb Interesse, weil aus ihnen die Möglichkeit der Beeinflussung der Erholungsgeschwindigkeit durch Veränderung des physikalisch-chemischen Milieus bzw. durch pharmakologisch wirksame Substanzen hervorgeht.

Hormone. Hiermit ist auch die Abhängigkeit der Erholungsgeschwindigkeit von Hormonen gegeben. Hormone stellen ja im pharmakologischen Sinne besonders wirksame Substanzen von spezifischer Wirkung dar. Eine systematische Untersuchung hat bisher nur das Thyreoidin erfahren. Simonson (7) fand, in gleichsinniger Beziehung zur Erhöhung des G.U., eine bedeutende Erhöhung des Restitutionsvermögens bei mehrere Tage hindurch fortgesetzter Verabreichung von Thyraden (s. Tabelle 58).

Tabelle 58.

Versuchs- person	Datum 1926	Cal. A	Cal. t	Rk
O. R.	6. 7.	3765	180	1,02 Thyraden
	7. 7.	5091	546	0,73 „
Normaler Durchschnitt der Rk: 0,50.				
E. S.	5. 7.	4536	(100)	1,27 Thyraden
	6. 7.	2853	(100)	1,11 „
Normaler Durchschnitt der Rk: 0,40—0,54.				

Es bedeuten Cal. A = Gesamterholungsrückstand, Cal. t = Erholungsrückstand 3 Min. nach beendeter Arbeit.

Auch ein Einfluß des Adrenalins auf das Erholungsvermögen ist wahrscheinlich; am isolierten Muskel begünstigt es die Erholung nach Ermüdung durch elektrische Reizung. Indirekt könnte Adrenalin auch auf dem Wege über die Gefäßwirkung auf den Erholungsvorgang einwirken; das gleiche gilt für Acetylcholin, welches am ganzen Frosch die Ermüdung bei anhaltender elektrischer Reizung verzögert.

Auch die Wirkung des Insulins auf den Erholungsvorgang ist bisher noch nicht untersucht worden.

Kisch fand bei Basedowkranken außer der Verschlechterung des Wirkungsgrades eine Vergrößerung des Erholungsrückstandes im Verhältnis zum Verbrauch während der Arbeitsperiode selbst. Es ist aber schwer abzusehen, wodurch die hieraus anzunehmende Verzögerung des Restitution hauptsächlich bedingt ist, denn bei einer derartigen Erkrankung sind stets mehrere Faktoren verändert, die von Einfluß auf die Restitutionsgeschwindigkeit sind (z. B. Kreislauf); auch der wohl stets herabgesetzte Ernährungszustand dürfte nicht gleichgültig sein.

Ein nervöser Einfluß auf die Restitution ist bisher direkt nicht nachgewiesen, es ist aber wahrscheinlich, daß ein solcher besteht, zumal eine Abhängigkeit vieler Faktoren, die für die Höhe des Restitutionsvermögens maßgebend sind, vom Nervensystem bekannt ist (Kreislauf, Atmung, hormonale Sekretion).

Temperatur. Die Restitution am isolierten Muskel ist nach den Untersuchungen von Meyerhof in hohem Maße von der Temperatur im positiven Sinne abhängig. Es ist möglich, daß die prinzipiell bestehende größere Leistungs-



fähigkeit zu fortgesetzter kräftiger Arbeit der Warmblüter gegenüber den Kaltblütern hierdurch begründet ist. Bei körperlicher Arbeit kann die Körpertemperatur auf 38—40,5 Grad C steigen (Pembrey und Nicol). Mäßige Erhöhung der Temperatur wirkt restitutionfördernd (Bainbridge), erst Temperaturen über 39,5 Grad C, wie sie auch nur bei sehr anstrengender Arbeit auftreten, wirken schädigend. Vielleicht kann die Schädigung zum Teil darauf zurückgeführt werden, daß der Eigenverbrauch der Organe mit zunehmender Temperatur steigt und bei großem Erholungsrückstand zu einer relativen Anoxybiose führt, durch die das Oxydationsvermögen in ungünstigem Sinne beeinflußt wird. Eine sekundäre Wirkung der Temperatursteigerung auf die Erholungsgeschwindigkeit beruht auf einer Erhöhung der Dissoziation des Oxy-Hb. Man kann demnach bei körperlicher Arbeit den nicht in mechanische Arbeit umgesetzten Energieverbrauch nicht schlechthin als verlorene Energie auffassen, sondern ein Teil der an sich im mechanischen Sinne nutzlosen Wärme kommt der Beschleunigung der Erholung zugute.

#### IV. Erholung während körperlicher Arbeit.

Schon während der Arbeit wird, wie der schon Lavoisier bekannte Anstieg des O<sub>2</sub>-Verbrauchs während der Arbeit beweist, ein erheblicher, mitunter der weitaus größte Teil der gebildeten M.S. restituiert. Ein Teil des O<sub>2</sub>-Meherverbrauchs kommt allerdings auf die Rechnung der vermehrten Organarbeit, besonders der Herz- und Atemtätigkeit; da aber auch hier der Sauerstoffmeherverbrauch ein Ausdruck von Restitutionsvorgängen ist, begehen wir praktisch keinen größeren Fehler, wenn wir, wie bisher, mit dem Erholungssauerstoff während und nach beendeter Arbeit als einheitliche Größe rechnen.

Der Verlauf der Restitution während der Arbeit selbst ist komplizierter als nach der Arbeit, weil drei Vorgänge nebeneinander herlaufen: die Bildung und Beseitigung der M.S., ferner der Faktor der Bewegung als solcher. Die Bewegung selbst hat auf die Blutversorgung der arbeitenden Muskeln und damit auf die Restitutionsgeschwindigkeit den allergrößten Einfluß: dynamische Arbeit wirkt fördernd, statische infolge Kompression der Gefäße hemmend auf den Restitutionsvorgang ein<sup>1</sup>. Nach einem Verfahren von Simonson (3) ist der Einfluß der Bewegung auf die Restitutionsgeschwindigkeit feststellbar.

Der Verlauf der M.S.-Beseitigung während der Arbeit und damit die Anhäufung der M.S. läßt sich auf folgende Weise berechnen:

Die Menge der im Körper in irgendeinem Zeitpunkt der Arbeit vorhandenen M.S.-Menge sei *c*. Sie ist bestimmt 1. durch die Bildung und 2. durch die Beseitigung der M.S. Die Bildung der M.S. entspricht dem Sauerstoffmeherverbrauch während Arbeit + Erholung (nach Hill = Sauerstoffbedarf, Oxygenrequirement); diese Größe (in Calorien ausgedrückt) muß in Beziehung zur Arbeitsdauer gesetzt werden, um die M.-S.-Bildung pro Zeiteinheit (= *K*) zu erhalten. Die Beseitigungsgeschwindigkeit kann aus der Abnahme des O<sub>2</sub>-Verbrauchs nach beendeter Arbeit, wie auf S. 489 gezeigt wurde, leicht bestimmt werden. Für die Anhäufung der M.S. während der Arbeit ergibt sich durch Differentiation und Integration:

$$c = \frac{K}{Rk} (1 - e^{-Rk \cdot t}).$$

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Nach Versuchen von Mobitz wird die Größe des venösen Rückflusses, d. h. die Größe des Minutenvolumens, vorwiegend durch die Ausgiebigkeit der Muskelbewegungen bestimmt.

### 1. Einfluß der Bewegung.

Hierbei ist der Faktor der Bewegung noch nicht berücksichtigt. Auf Grund der angegebenen Formel kann nun ein theoretischer Wert für den Erholungsrückstand (= c oder Cal. A) berechnet werden, wie er nämlich vorhanden sein müßte, wenn die Bewegung als restitutionenändernder Faktor nicht vorhanden wäre. Durch Vergleich mit dem in der Erholungsperiode tatsächlich gefundenen Erholungsrückstand erhält man eine Differenz, die auf die Restitutionsänderung durch die Bewegung zurückzuführen ist. Aus der Größe der Differenz und ihrem positiven oder negativen Wert kann auf ein Überwiegen der dynamischen oder statischen Komponente geschlossen werden.

Tabelle 59. Große Arbeitsleistung.

Versuchs- person	Datum 1926	Rk	Cal. A wirklicher Wert	Cal. A berechnet	Differenz
E. S.	18. 6.	0,39	5295	7260	1965
	21. 6.	0,41	5513	7126	1613
	24. 6.	0,42	4835	7038	2203
O. R.	23. 6.	0,50	5352	5571	219
	29. 6.	0,50	4872	5236	364
F. R.	14. 6.	0,63	5079	5978	899
	3. 7.	0,64	3522	4735	1213

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 736, „Tabelle 11“.)

Bei der Arbeit des Gewichthebens lagen bei allen 3 Versuchspersonen die wirklichen Werte des Erholungsrückstandes (Cal. A) unter den berechneten. Es wird also unter der Wirkung der Bewegung die M.S.-Beseitigung gefördert (s. Tabelle 59). Die Größe der Differenz ist natürlich auch von der Dauer des Arbeitsversuchs abhängig, die Werte in Tabelle 59 beziehen sich auf eine Arbeitsdauer von 2 Minuten.

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen stehen die Befunde von Lindhard (3), der bei statischer Arbeit während der Arbeit nur eine geringe und erst nach beendeter Arbeit eine beträchtliche Steigerung des  $O_2$ -Verbrauchs feststellen konnte.

Unter der für vorliegenden Fall und auch sonst wohl oft zutreffenden Voraussetzung, daß die Bewegung während der Arbeit die gleiche bleibt, kann man den Vorgang der M.S.-Beseitigung während der Arbeit auch so auffassen, als ob die Restitutionskonstante während der Arbeit, die wir als  $Rk'$  bezeichnen wollen, höher ist als nach der Arbeit.

Nach einer einfachen Interpolationsmethode kann aus dem gefundenen Erholungsrückstand die während der Arbeit bestehende  $Rk'$  mit großer Genauigkeit bestimmt werden.

Der Vergleich der derart bestimmten  $Rk'$  während mit der  $Rk$  nach beendeter Arbeit ergibt den Einfluß der Bewegung; die beim Vergleich der Differenzen notwendige Berücksichtigung der Arbeitsdauer fällt hierbei fort.

In Abb. 16 sind auf Grund eines Versuches an E. S., 21. 6. 1926, folgende Kurven eingezeichnet: K = M.S.-Bildung, Tm, die theoretisch, d. h. ohne den restitutionfördernden Einfluß der Bewegung stattfindende M.S.-Anhäufung während der Arbeit, Wm die tatsächliche M.S.-Anhäufung während der Arbeit (Rk' = 0,71), R = Restitution nach beendeter Arbeit (Rk = 0,41), Abszisse = Zeit in Minuten, Ordinate = M.S. in Calorien.

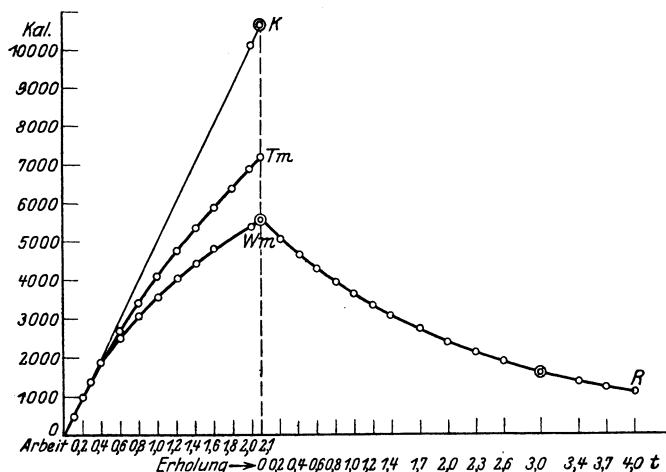


Abb. 16. K = Milchsäurebildung während der Arbeit, Tm = die theoretische, Wm = die tatsächliche Milchsäureanhäufung während der Arbeit, R = Restitution nach beendeter Arbeit. (Aus Pflügers Archiv Bd 215.)

Aus dem Verlauf der M.S.-Anhäufung ergibt sich folgende interessante Schlußfolgerung: Der Quotient der Differenz von Kurve K minus Kurve Wm zu der jeweiligen Ordinate von Wm wächst mit wachsender Zeitgröße; hieraus folgt, daß bei großer Arbeitsleistung der Prozentanteil der während der Arbeitsleistung selbst beseitigten M.S. an der gesamten M.S.-Menge größer ist als bei

Tabelle 60. Große Arbeitsleistung, 30 Hebungen.

Versuchsperson	Datum	Spezif. Arb.-Cal.			Anteil in %	
		Total	Arbeit	Erholung	Arbeit	Erholung
E. S.	18. 6.	10 484	5189	5295	49	51
	21. 6.	10 647	5134	5513	49	51
	24. 6.	10 601	5766	4835	55	45
	M.W.:	10 574	—	—	51	49
O. R.	14. 6.	10 432	4075	6348	39	61
	23. 6.	9 038	3686	5352	41	59
	1. 6.	9 539	3692	5847	39	61
	M.W.:	9 667	—	—	40	60
F. R.	14. 6.	10 658	5579	5079	52	48
	23. 6.	8 758	4660	4098	53	47
	M.W.:	9 708	—	—	52,5	47,5

kleiner Arbeitsleistung. Die Versuche erstreckten sich nun auf große (30 Hebungen) und kleine (15 Hebungen) Arbeitsleistungen. Aus dem Vergleich der kleinen und der großen Arbeitsleistung ergibt sich nun in der Tat dieser zuerst verblüffende Befund (s. Tabelle 60 und 61).

Tabelle 61. Kleine Arbeitsleistung, 15 Hebungen.

Versuchsperson	Datum	Spez. Arb.-Cal.			Anteil in %	
		Total	Arbeit	Erholung	Arbeit	Erholung
E. S.	9. 6.	5948	2183	3765	37	63
	22. 6.	5398	2212	3186	41	59
	M.W.:	5673	—	—	39	61
O. R.	9. 6.	5229	1326	3903	25	75
	20. 6.	4720	1198	3522	25	75
	M.W.:	4975	—	—	25	75
F. R.	11. 6.	5747	1907	3840	33	67
	17. 6.	4890	1764	3126	36	64
	M.W.:	5319	—	—	34,5	65,5

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 733, „Tabelle 10a und b.)

2. Steady state.

Der Ausdruck  $c = \frac{K}{Rk'}(1 - e^{-Rk' \cdot t})$  strebt mit wachsender Zeit dem Werte  $c = \frac{K}{Rk'}$  asymptotisch zu. Man wird sich hier, wie in ähnlichen Fällen üblich, mit einer praktischen Annäherung an diesen Wert begnügen, z. B. mit 95%.

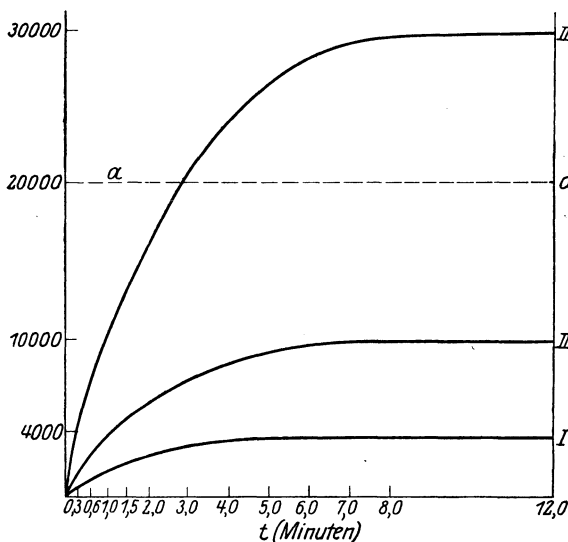


Abb. 17. Verlauf der Milchsäureanhäufung bei verschieden hoher Milchsäurebildung und gleicher Erholungsgeschwindigkeit.

Dieser Wert hat ein großes Interesse, denn er bestimmt den Zustand, in welchem M.S.-Bildung und -Beseitigung miteinander im Gleichgewicht stehen.

Aus der Formel folgt, daß der Zeitpunkt, an welchem der Gleichgewichtszustand zwischen M.S.-Bildung und -Beseitigung erreicht wird, von der M.S.-Bildung pro Zeiteinheit unabhängig ist und nur von der  $Rk'$  abhängt. In Abb. 17 ist bei der  $Rk'$  von 0,5 bei einer M.S.-Bildung von 2000, 5000 und 15000 Calorien pro Minute der Verlauf der M.S.-Anhäufung eingezeichnet.

Der Endwert der M.S.-Konzentration ist im ersten Falle  $K/Rk' = 4000$ , im zweiten Beispiel = 10 000, im dritten Beispiel = 30 000. Es kommt also in jedem Falle zu einem Gleichgewicht zwischen M.S.-Bildung und -Beseitigung zu dem gleichen Zeitpunkt von etwa 12 Minuten nach Arbeitsbeginn, nur daß die Konzentration der M.S. jedesmal eine andere ist.

Die Sauerstoffaufnahme ist der beseitigten M.S.-Menge proportional und entspricht in Abb. 16 dem Integral zwischen Kurve  $W_m$  und  $K$ . In Calorien ausgedrückt, strebt sie bei der Arbeit im Beispiel I der Abb. 17 dem Werte 2000, im Beispiel II dem Werte 5000, im Beispiel III dem Werte 15 000, d. h. dem Werte der M.S.-Bildung zu. Die Sauerstoffaufnahme während der Arbeit wächst bei gleichbleibender  $Rk$  in Abhängigkeit von der M.S.-Konzentration, wie aus den Versuchen von Hill und Lupton hervorgeht, in etwa quadratischem Verhältnis. Sie steigt während der Arbeit steil an bis zu einem Maximum, welches entweder dem steady state oder der maximal möglichen  $O_2$ -Aufnahme entspricht.

Das Gleichgewicht zwischen M.S.-Bildung und -Beseitigung wird nach Hill als steady state der Arbeit bezeichnet. Nach Erreichen des steady state tritt eine Vergrößerung des Erholungsrückstandes nicht mehr ein, es muß daher die Größe des Erholungsrückstandes, der nach beendeter Arbeit beseitigt wird (Integral E, Abb. 18) der Menge der bis zum Erreichen des steady state angehäuften M.S. (Integral A) entsprechen.

Die Höhe des Sauerstoffverbrauchs während des steady state muß der gebildeten M.S.-Menge gleich sein. Diese Feststellung ist aus folgendem Grunde wichtig: Die große Mehrzahl der früheren Untersucher berücksichtigte

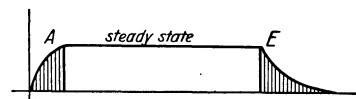


Abb. 18. Milchsäureanhäufung während und -Beseitigung nach der Arbeit.

nicht die zur Berechnung des Arbeitsverbrauches notwendige Erholungsphase. Ein großer Teil der Autoren, namentlich der Zuntz'schen Schule, untersuchte bei länger währendender Arbeit einen kurzen Ausschnitt aus derselben. Falls dieser nun den steady state betraf, können die erhaltenen Werte auch heute Anspruch auf Richtigkeit machen. Daß die Entnahme im steady state erfolgte, erscheint bei den meisten Versuchen von Zuntz wahrscheinlich; es handelte sich meist um mäßig schwere Arbeiten, deren oft lange Durchführung ohne das Bestehen eines steady state nicht denkbar wäre.

Ermüdend wirkt die M.S.-Konzentration im Muskel. Ob bei Durchführung einer Arbeit das steady state erreicht wird, hängt also von der M.S.-Konzentration ab, bei der für die betr. Arbeitsleistung das Gleichgewicht eintritt. Die Höhe der M.S.-Konzentration wird im günstigen Sinne durch die Restitutionsgeschwindigkeit, im ungünstigen Sinne durch die M.S.-Bildungsgeschwindigkeit bestimmt. Praktisch maßgebend ist vor allem die M.S.-Bildung, d. h. die Intensität der Arbeitsleistung. Nur bei mäßiger Arbeitsleistung kann es daher zu einem steady state kommen, da nur hier die M.S.-Konzentration unter der Ermüdungsschwelle liegt. Eine Arbeitsleistung, die zu einem steady state führt, kann demnach lange Zeit ohne Ermüdung durchgehalten werden und führt nur zu einem geringen Erholungsrückstand. Die meisten industriellen Beschäftigungsarten sind vom Typus einer mäßig schweren Arbeit. Die M.S.-Anhäufung findet hierbei hauptsächlich im Muskel statt, die Blut-M.S. steigt nur in sehr geringem Maße; Ryffel fand z.B. nach längerem Spaziergang keine

nennenswerte Steigerung der Blut-M.S. Die Sauerstoffversorgung ist in diesem Falle ausreichend, die gebildete M.S. am Orte ihrer Entstehung zu beseitigen.

Bei schwerer Arbeitsleistung kommt es zu keinem steady state; die ermüdende

M.S.-Konzentration wird hier bereits vor dem Zeitpunkt des steady state erreicht (in Abb. 17, Kurve III, durch Linie a—a gekennzeichnet). Entweder kommt es zur Ermüdung während des initialen Anstiegs des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, oder es wird eine konstante Phase des O<sub>2</sub>-Verbrauchs erreicht, die aber nicht einem steady state, sondern der maximal möglichen O<sub>2</sub>-Aufnahme entspricht. In beiden Fällen ist der Erholungsrückstand groß, im letzten Falle entspricht er der Grenze des überhaupt möglichen.

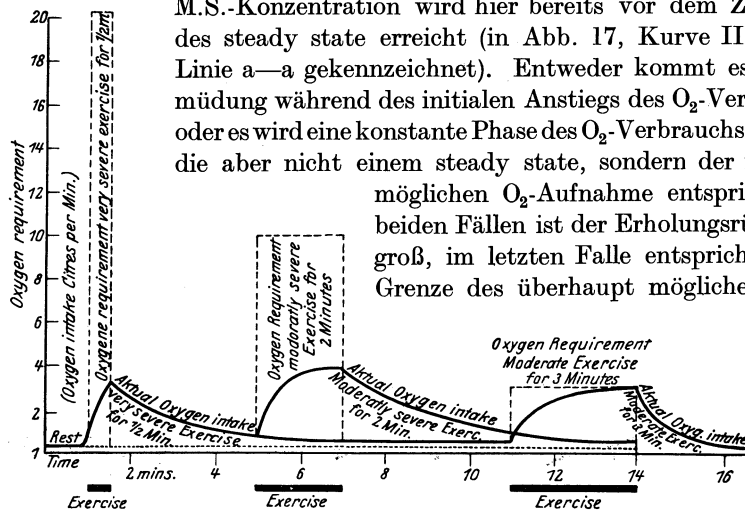


Abb. 19. Das Schema soll die Bedeutung des „Sauerstoffbedarfs“ (oxygen-requirement) und die Unterscheidung zwischen „Sauerstoffbedarf“ und Sauerstoffaufnahme (oxygen-intake) illustrieren. Die Fläche eines „Sauerstoffbedarf-Rechtecks“ (gestrichelt) ist, gemäß der Definition, die gleiche wie die der totalen Sauerstoffaufnahme während Arbeit und Erholung (ausgezogen). Jede Kurve bezieht sich auf die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber dem Ruheverbrauch (Null-Linie). Drei Arbeitsperioden von verschiedener Schwere.

Hill charakterisiert dementsprechend die mäßige Arbeit gegenüber der schweren durch das Erreichen eines steady state und das geringere O<sub>2</sub>-Defizit nach Beendigung derselben.

Tabelle 62.

Schritt pro Minute	O <sub>2</sub> -Bedarf pro Minute (Liter)
62	0,62
100	1,25
141	2,45
180	3,90
200	4,67
231	7,00
260	9,20
270	12,20
275	15,00
276	18,90
280	23,20

Der O<sub>2</sub>-Bedarf, der während der Arbeit gebildeten M.S. entspricht (Oxygen-Requirement), wird bei mäßiger Arbeit zum größten Teil während der Arbeit selbst, bei schwerer zum größten Teil nach Beendigung derselben gedeckt. Das Verhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffaufnahme während und nach der Arbeit zur Schwere der Arbeitsleistung geht aus einem von Hill, Long und Lupton entworfenen Schema hervor (Abb. 19). Der Sauerstoffbedarf wächst, wie die Versuche von Hill, Long und Lupton zeigen, nicht linear mit der Arbeitsgröße (Laufgeschwindigkeit), sondern weit stärker (s. Tabelle 62).

Hill führt dies zum Teil auf die Überwindung des viskosen Widerstandes des Muskels, die bei größeren Geschwindigkeiten mehr Kraft erfordert, zum Teil auf Bremsarbeit anderer Muskeln bei höherer Geschwindigkeit zurück.

## V. Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit, Ermüdung.

Die Ermüdungsschwelle bei körperlicher Arbeit und damit die Grenze körperlicher Leistungsfähigkeit ist, je nach Art der Arbeitsleistung, peripher durch

die M.S.-Anhäufung im arbeitenden Muskel oder zentral oder durch beide Faktoren bedingt; in jedem Falle ist die ermüdende Wirkung einer bestimmten M.S.-Konzentration mitbestimmt durch die Möglichkeit ihrer Pufferung, also durch die Alkalireserve des Körpers. Abgesehen hiervon spielen moralische Faktoren eine nicht zu vernachlässigende Rolle; die Empfindlichkeit gegen M.S.-Anhäufung und damit der Grad, bis zu dem die Erschöpfung getrieben werden kann, ist individuell sehr verschieden. Allgemein kann gesagt werden, daß der Einfluß der Ermüdung bei körperlicher Arbeit auf einem Überwiegen der M.S.-Bildung über die M.S.-Beseitigung beruht; alle Faktoren, die die Restitutionsgeschwindigkeit beeinflussen, werden demnach auch im entgegengesetzten Sinne die Ermüdung beeinflussen.

Die Beseitigung der M.S. ist als oxydativer Vorgang, wie schon erwähnt, abhängig von der Funktionstüchtigkeit aller Organe, die die O<sub>2</sub>-Versorgung des Körpers garantieren, und es ist zu erwarten, daß die maximale Beseitigungsgeschwindigkeit der M.S. durch die Grenze der Leistungsfähigkeit dieser Organe bestimmt ist. Nach einer Berechnung von Hill, Long und Lupton ist die Begrenzung der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme vorwiegend auf die Grenze der Leistungsfähigkeit des Herzens zurückzuführen.

Hill berechnet bei Annahme eines Schlagvolumens bei maximaler Arbeit von 40 Litern pro Minute die Arbeit des linken Herzens bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von 100 mm

$$A = 40 \cdot \frac{100}{67} \text{ l/atm.} = 530 \cdot 10^7 \text{ Erg} = 128 \text{ cal.}$$

Bei einem Wirkungsgrad von 20% ergibt das einen Energieverbrauch von 640 cal/Min. Wenn wir  $\frac{1}{4}$  dieser Summe als Arbeit des rechten Herzens addieren, erhalten wir für das ganze Herz 800 cal./Min. Das würde einem O<sub>2</sub>-Verbrauch von 160 ccm/Min. oder einer Durchblutung der Coronargefäße von 1,4 Liter/Min. entsprechen. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird die Grenze der Leistungsfähigkeit des Herzens und damit des Organismus durch die Blutversorgung des Herzens selbst bedingt.

Versuche von Hill, Long und Lupton bei Einatmung O<sub>2</sub>-reicher (50%) Luftgemische haben ergeben, daß bei Arbeit nicht nur die O<sub>2</sub>-Aufnahme steigt, sondern auch die Erschöpfung, d. h. die Anhäufung der M.S. in weit größerem Maße betrieben werden kann. Die O<sub>2</sub>-Aufnahme/Min. bei Einatmung O<sub>2</sub>-reicher Luft betrug 5,1, 5,9 und 3,8 Liter/Min. bei Personen, die beim Atmen von atmosphärischer Luft nie mehr als 3,7, 3,8 und 2,4 Liter/Min. aufnehmen konnten.

Die O<sub>2</sub>-Aufnahme ist nach Hill bestimmt durch

1. den Grad der Sättigung des arteriellen Blutes,
2. den Grad der Sättigung des gemischten venösen Blutes,
3. die Sauerstoffkapazität des Blutes,
4. das Minutenvolumen.

Die Steigerung der O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Einatmung 50%iger O<sub>2</sub>-Gemische ist durch stärkere Sättigung des arteriellen Blutes mit O<sub>2</sub> nicht zu erklären; es müßte dann normalerweise ein Sättigungsgrad von 73,65 und 76% bestanden haben; derartige Werte hätten zu einer Cyanose der Versuchsperson bei Einatmen atmosphärischer Luft führen müssen, die nie beobachtet werden konnte. Hill führt demnach die Steigerung der O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Einatmung 50%iger

O<sub>2</sub>-Gemische auf eine Steigerung des Schlagvolumens zurück; bei Annahme einer O<sub>2</sub>-Aufnahme von 4 Litern, einer arteriellen Sättigung von 90%, einer venösen Sättigung von 30%, einer Kapazität von 18,5 Vol.-% berechnet sich das Minutenvolumen bei maximaler Arbeit in atmosphärischer Luft zu

$$4 = 185 \cdot (0,9 - 0,3) \text{ mm} \cdot x$$

$$x = 36 \text{ Liter/Min.};$$

bei einer O<sub>2</sub>-Aufnahme von 5 Litern bei Einatmung von 50%igem O<sub>2</sub> berechnet Hill Werte von

$$x = 40 \text{ Liter/Minute.}$$

Das Schlagvolumen (180 Pulsschläge/Minute) liegt dann bei 220 ccm.

Die Anhäufung der M.S., die maximal in atmosphärischer Luft 100 mg-% im Blute beträgt, steigt bei Einatmung von 50%igem O<sub>2</sub> bei einer Versuchsperson (s. S. 482) zu Werten von 200 mg-% und dementsprechend das Sauerstoffdefizit nach Beendigung der Arbeit von Werten von 12,3 zu 18,6 Litern. Die stärkere Anhäufung von M.S. und das entsprechend größere O<sub>2</sub>-Defizit tritt ein trotz der größeren O<sub>2</sub>-Aufnahme bei der Arbeit selbst; bei gegebener Arbeitsgröße müßte eigentlich die größere O<sub>2</sub>-Aufnahme zu einer geringen M.S.-Anhäufung und zu einem geringeren O<sub>2</sub>-Defizit führen. Es wird demnach der Körper bei Einatmung O<sub>2</sub>-reicher Luft fähig, aus doppelten Gründen (erhöhte Restitution, Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen M.S.-Anhäufung) eine weit stärkere Maximalleistung als in atmosphärischer Luft zu erreichen. Den größeren Grad der möglichen Erschöpfung führt Hill (in Ermangelung anderer Erklärungsmöglichkeiten) auf eine zentrale Komponente zurück; das Zentralnervensystem wird widerstandsfähiger gegen die Anhäufung der M.S. und ihre Folgerscheinungen. Hieraus würde dann der Eintritt der Ermüdung als Schädigung des Zentralnervensystems durch die Anhäufung der M.S. hervorgehen. Nach Versuchen von Clark-Kennedy, Bradbrooke und Oven führt Einatmung von 5%iger CO<sub>2</sub> zur CO<sub>2</sub>-Retention, wobei auch die maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme um 10% vermindert wird; es ergibt sich hieraus, daß auch die CO<sub>2</sub>-Ausscheidung maßgebend für die körperliche Leistungsfähigkeit ist.

Über die Rolle der Alkalireserve hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit verdanken wir Herxheimer (4) interessante Resultate; Herxheimer konnte feststellen, daß bei trainierten Versuchspersonen die Alkalireserve des Blutes höher liegt als bei untrainierten. Zum Teil ist demnach die Steigerung der Leistungsfähigkeit durch die Möglichkeit gegeben, eine größere Menge von M.S. zu puffern.

Es wurde darauf hingewiesen, daß die maximale M.S.-Beseitigungsgeschwindigkeit durch die maximal mögliche O<sub>2</sub>-Aufnahme bestimmt ist. Nun tritt bei einer großen Reihe von Arbeitstypen rasche Ermüdung ein, ohne daß im entferntesten die maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme erreicht wird. In diesen Fällen muß das Zurückbleiben der M.S.-Beseitigungsgeschwindigkeit hinter der Bildungsgeschwindigkeit zumeist auf die schlechte Blutversorgung der arbeitenden Muskeln zurückgeführt werden. Bei reiner Haltearbeit ist infolge Kompression der Blutgefäße die Blutversorgung am ungünstigsten, bei reiner Bewegungsarbeit am günstigsten; doch gibt es kaum Arbeitstypen, bei welchen keine statische Komponente mitbeteiligt ist (Bremsarbeit, Aufrechterhaltung der Körperstellung usw.). Deshalb kann durch die Ausführungsart der Arbeit selbst die Beseitigung der M.S. und damit der Eintritt der Ermüdung sehr wesentlich beeinflusst werden



(vgl. S. 498). Wir werden daher in Zukunft unter einer rationellen Arbeitsweise nicht allein, wie bisher üblich, eine solche aufzufassen haben, bei welcher die für die Einheit äußerer Arbeit entfallenden Calorien einem Minimum zustreben, sondern auch eine solche, die die Erholung während der Arbeit selbst begünstigt. So mag ein Individuum mit schlechterem natürlichem Erholungsvermögen zu einer bestimmten Arbeit geeigneter sein als ein anderes mit großem natürlichem Erholungsvermögen, einzig daher, weil es durch geschicktere Ausführung der Arbeit imstande ist, einen größeren Anteil der M.S. schon während der Arbeit selbst zu beseitigen. Aus der Größe des Erholungsvermögens während der Arbeit ( $Rk'$ ) und ihrem Verhältnis zum Erholungsvermögen nach beendeter Arbeit ( $Rk$ ) ist es daher möglich, wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung einer vorteilhaften oder unvorteilhaften Arbeitsweise zu erhalten.

Mit diesen Schlüssen stehen folgende Tatsachen in Übereinstimmung:

Die Arbeitsform, die den geringsten Energieverbrauch aufweist, deckt sich nach Untersuchungen, die Reach über verschiedene Arten des Antriebs einer Milchzentrifuge anstellte, keineswegs immer mit derjenigen, die subjektiv am leichtesten fällt.

Es gelingt oft, durch Einschalten von Bewegungen, obwohl diese im Sinne eines vermehrten Umsatzes und vermehrter M.S.-Bildung wirken müssen, das Ermüdungsgefühl zu vermindern; wahrscheinlich wird hierbei durch Begünstigung der Zirkulation die Möglichkeit zu intensiverer M.S.-Beseitigung gegeben.

Es ist in Sportkreisen allgemein bekannt, daß nach einseitiger Ermüdung einer Muskelgruppe durch Bewegungen anderer die Erholung begünstigt wird. Die Öffnung neuer Gefäßgebiete und Muskelmassen für die Restitution begünstigt die Beseitigung der ins Blut übergetretenen M.S., demgegenüber spielt die vermehrte M.S.-Bildung durch die hinzutretenden Bewegungen eine untergeordnete Rolle.

Nach Untersuchungen von Viale wirkt Arbeit bei Verwendung größerer Muskelmassen und größerem Energieverbrauch weniger ermüdend als Beschränkung auf möglichst wenige Muskeln unter geringerem Energieverbrauch. Auch die Beobachtungen von A. Loewy (6) an Skiläufern gehören hierher; obwohl der Umsatz beim Gehen mit Skiern auf derselben Strecke sich um 45% höher erwies als beim Gehen ohne Skier, war das Ermüdungsgefühl beim Gehen mit Skiern geringer.

Das subjektive Ermüdungsgefühl wird, wie schon mehrfach erwähnt, bei großen Arbeitsleistungen zum größten Teile durch die M.S., zum Teil vielleicht auch durch schlechte Blutversorgung des Zentralnervensystems ausgelöst<sup>1</sup>, bei statischer Arbeit nach v. Frey und Meier durch den dauernden Bänderzug, der schmerzhaft Sensationen hervorruft; vielleicht spielt, vor allem bei statischer Arbeit, auch ein Zurückbleiben der Restitution in den Ganglienzellen eine gewisse Rolle; bei statischer Arbeit werden fortgesetzt dieselben nervösen Elemente in Erregung gehalten; auch hier muß eine Anhäufung lokaler schädigender Zersetzungsprodukte Platz greifen (Durig).

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Horiuchi fand neuerdings, bei Atzler arbeitend, daß bei Hunden im Verlauf einer länger fortgesetzten Arbeit die als Ausdruck der Ermüdung anzusprechende Zunahme des  $O_2$ -Verbrauchs um so eher eintritt und um so höhere Werte erreicht, je stärker die Blutversorgung des Gehirns durch Abdrosselung der Carotiden behindert ist.

## VI. Veränderungen des R.Q. während und nach der Arbeit.

Während im Zustande vollständiger Körperruhe der R.Q. der Ausdruck der verbrennenden Nährstoffe ist, wird bei körperlicher Arbeit dieser Prozeß durch Vorgänge überlagert, die mit chemischen Umsetzungen der gebildeten M.S. einhergehen. Es ist daher nicht ohne weiteres möglich, die während der Arbeit verbrennenden Nährstoffe aus dem im jeweiligen Arbeits- oder Erholungsmoment bestehenden R.Q. zu bestimmen. Daher bezeichnen wir mit Hill den R.Q. während und nach der Arbeit als scheinbaren R.Q. Auch im Ruhezustand erfordert die genaue Bestimmung des R.Q. strenge Vorsichtsmaßregeln, da man bei nervösen oder ungeübten Versuchspersonen durch Änderungen der Atemfrequenz oder -tiefe scheinbare R.Q. erhält. Hill erhielt bei einer seiner Versuchspersonen stets Werte über 1,0 und konnte nur durch langdauernde Versuche den Einfluß der erhöhten Atmung einigermaßen ausschalten.

Um den Verlauf des R.Q. während der Arbeit zu verfolgen, bestimmten Hill, Long und Lupton den Gaswechsel in sehr kurzen Zeitabständen (bis zu 30 Sekunden Dauer). Bei mäßiger Arbeit häuft sich M.S. bis zu einer bestimmten Konzentration an; um die cH konstant zu erhalten, muß durch vermehrte Ventilation ein äquivalenter Betrag an CO<sub>2</sub> ausgeschieden werden. Während des steady state, bei gleichbleibender M.S.-Konzentration, ist der R.Q. durch Überlagerung der Oxydationsvorgänge über den Ruheverbrauch bedingt; er hält sich demnach auf einem Niveau, welches der Schwere der Arbeitsleistung entspricht; bei kleinerer Arbeitsleistung ist demnach während des steady state der R.Q. nicht sehr verschieden vom Ruhe-R.Q. und steigt entsprechend dem zunehmenden Arbeitsverbrauch bei Steigerung der Arbeitsleistung. Nach beendeter Arbeit sinkt dann der R.Q. auf den Ruhewert.

Tabelle 63.

V.P.: C. N. H. L. Arbeitsleistung: Rasches Laufen.

Versuch	Zeit nach Beendigung der Arbeit Sekunden	CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> = R. Q.	Ventilation L/Min.
I	0— 34	1668/1250 = 1,34	74
	34— 67	1450/ 894 = 1,63	59
	67— 99	1100/ 587 = 1,87	50
	99— 164	1670/ 820 = 2,03	40
	164— 228	1095/ 630 = 1,73	28
	228— 351	1630/1030 = 1,58	23
	351— 593	1970/1600 = 1,22	15
	593— 984	2160/2330 = 0,93	9,4
	984—1377	1810/2130 = 0,85	8,1
II	(2,33— 3,5'	3670/3265 = 1,12	80 während der Arbeit)
	0 — 31	1650/1780 = 1,12	78
	31 — 61	1085/ 846 = 1,28	64
	61 — 94	880/ 639 = 1,54	56
	94 —157	1400/1010 = 1,39	39
	157 —279	1630/1310 = 1,25	23
	279 —402	1210/1120 = 1,08	17
	402 —585	1490/1460 = 1,02	14,6

Bei schwerer Arbeit gestalten sich die Vorgänge etwas anders. Hier findet sich ein steiler Anstieg während der Arbeit, der höchste R. Q. wird aber nicht während der Arbeit, sondern nach ihrer Beendigung gefunden. Zwei charakteristische Versuche dieser Art zeigt die Tabelle 63 von Hill, Long und Lupton.

Es zeigt sich also, daß der R. Q. in den ersten Minuten nach Beendigung großer Arbeitsleistungen Werte bis 2,0 erreichen kann.

Diese außerordentlichen Veränderungen des R. Q. können durchaus auf die Bildung von M. S. zurückgeführt werden. Nach Hill verbindet sich die gebildete M. S. mit dem ionisierten Natriumeiweiß zu Natriumlactat und undissoziiertem Eiweiß. Die Steigerung der cH wird nicht direkt durch die M. S., sondern durch die an sich schwachen Eiweißsäuren bewirkt; sie kann demnach nur gering sein. Durch die Steigerung der cH wird das Atemzentrum erregt und durch die vermehrte Ventilation dann CO<sub>2</sub> entfernt, um die cH wieder auf den Normalwert zu bringen. Die M. S. treibt nicht in nennenswerter Weise CO<sub>2</sub> aus dem Bicarbonat aus. Ob diese — nach Hill dargelegten — Verhältnisse im einzelnen zutreffen, ist allerdings noch ungeklärt; auf jeden Fall aber wird das Säure-Basengleichgewicht durch die vermehrte M. S.-Bildung nach der sauren Seite verschoben und durch die Abdunstung der CO<sub>2</sub> infolge der vermehrten Atmung wieder nach der alkalischen Richtung kompensiert.

Um das Säure-Basengleichgewicht wieder herzustellen, muß ein Betrag an CO<sub>2</sub> entfernt werden, der der gebildeten M. S. äquivalent ist (in Wirklichkeit sogar etwas mehr, da auch ein Betrag der im Blut gelösten CO<sub>2</sub> ausgeschieden werden müßte). Es läßt sich leicht zeigen, daß bei schweren Arbeitsleistungen dies während der Arbeit selbst unmöglich ist. Während schwerer Arbeit werden in 20 Sekunden 45 g M. S. gebildet, die 11,1 Liter CO<sub>2</sub> äquivalent sind, eine Menge, deren Ausscheidung in so kurzer Zeit undenkbar ist. Es ist also die während schwerer Arbeit ausgeschiedene CO<sub>2</sub> der gebildeten M. S. auch nicht im entferntesten äquivalent, vielmehr muß auch nach beendeter Arbeitsleistung das Gleichgewicht noch nach der sauren Seite verschoben sein und erregend auf das Atemzentrum wirken. Es wird also ein erheblicher Betrag an CO<sub>2</sub> auch nach beendeter Arbeit entfernt, während der O<sub>2</sub>-Verbrauch steil absinkt. Die CO<sub>2</sub>-Ausscheidung vermindert sich also viel langsamer, als die O<sub>2</sub>-Aufnahme; die erhebliche Steigerung des R. Q. nach Beendigung schwerer Arbeit wird hierdurch völlig befriedigend erklärt.

Im weiteren Verlauf der Erholung wird ein Stadium erreicht, in welchem das ursprüngliche Säure-Basengleichgewicht wieder hergestellt ist. In den Fällen, in denen dieser Zeitpunkt mit der völligen Beseitigung der M. S. zusammenfällt, muß nach beendeter Arbeit ein stetiges Absinken des R. Q. auf den Ruhewert erfolgen. Ein derartiges Verhalten wird vor allem bei mäßigen Arbeitsleistungen, in denen verhältnismäßig wenig M. S. ins Blut gelangt, zu erwarten sein und ist von Campbell (3), von Kaup und Grosse und von Simonson beobachtet worden. In den Versuchen von Hill, Long und Lupton fällt aber der Zeitpunkt des erreichten Säure-Basengleichgewichts vor den Zeitpunkt der beendeten M. S.-Beseitigung. In diesem Falle wird durch die Beseitigung der M. S. Alkali frei, welches das Gleichgewicht nach der alkalischen Seite zu verschieben tendiert. Es muß demnach in den späteren Stadien der Erholung eine CO<sub>2</sub>-Speicherung stattfinden, die der verschwindenden M. S.-Menge äquivalent ist. Diese CO<sub>2</sub>-Speicherung findet ihren Ausdruck in einer erheblichen Senkung des R. Q.

unter den Ruhewert. Hill, Long und Lupton berechneten aus der Erniedrigung des R.Q. die  $\text{CO}_2$ -Speicherung und als Äquivalenzbetrag die Menge der verschwindenden M.S.; diesen Wert benutzten sie zur Berechnung des Wirkungsgrades der Erholung (s. S. 484). Tabelle 64 und Abb. 20 zeigen die Erniedrigung des R.Q. im sekundären Stadium der Erholung in den Versuchen von Hill, Long und Lupton.

Tabelle 64.

Vers. I	Zeit: Min.	Ruhe	5	15	27	42	72	87	102	117		
T. A. L.	R. Q.	0,81	1,38	0,82	0,66	0,65	0,77	0,79	0,79	0,81		
Vers. II	Zeit: Min.	Ruhe	5	15	25	36	46	56	66	77	87	108
H. L.	R. Q.	0,92	1,26	0,85	0,73	0,58	0,70	0,74	0,79	0,80	0,79	0,81
Vers. III	Zeit: Min.	Ruhe	5	16	26	37	47	57	67	77	87	
H. L.	R. Q.	0,84	1,35	0,77	0,72	0,74	0,71	0,77	0,77	0,78	0,80	
Vers. IV	Zeit: Min.	Ruhe	5	16	26	36	47	57	67	77	87	97
H. L.	R. Q.	0,84	1,30	0,78	0,69	0,68	0,67	0,71	0,76	0,82	0,81	0,81

Durch Parallelversuche stellten Hill, Long und Lupton fest, daß die M.S. tatsächlich während der Erniedrigung des R.Q. noch nicht restlos beseitigt ist, und erst die Erreichung des Endwertes des R.Q. fällt mit der beendeten M.S.-Beseitigung zusammen.

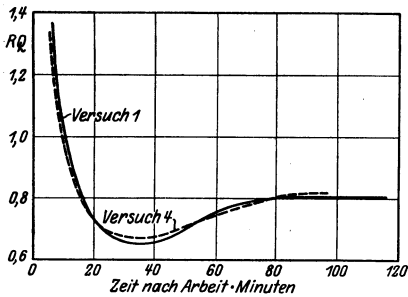


Abb. 20. Der R.Q. nach Beendigung schwerer körperlicher Arbeit.

Die grundlegenden Versuche von Hill, Long und Lupton sind am Laufen gewonnen; Abweichungen von dem gezeigten Schema bei anderen Arbeitstypen sind wahrscheinlich und auf die veränderte Atemtechnik zurückzuführen. So findet Simonson neuerdings bei Untersuchung der Kniebeuge während der Arbeit selbst (Versuchsdauer 1 Minute) eine im Verhältnis zum Energieverbrauch geringe Ventilation und geringe  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung, demnach meist ein Sinken des R.Q. während der Arbeit, wobei die Konzentration der  $\text{CO}_2$  in der Expirationsluft gegenüber der Ruhe erheblich erhöht und die des  $\text{O}_2$  vermindert ist. In der ersten Phase der Erholung wird dann unter starker Steigerung der Ventilation und des R.Q. die Hauptmenge der  $\text{CO}_2$  entfernt. Auch hierbei ist das Verhältnis von Arbeits- $\text{CO}_2$ /Arbeits- $\text{O}_2 = 1,0$ , wie in den Versuchen von Hill und Furusawa und von Simonson (s. S. 510). Das Absinken des R.Q. während der Arbeit des Kniebeugens kann sehr erheblich sein, es wurden Werte bis 0,59 beobachtet. Es handelt sich hierbei um einen einer partiellen Erstickung zu vergleichenden Vorgang.

### Art der bei der Arbeit verbrannten Nahrungstoffe.

Die komplizierten Verhältnisse der M.S.-Bildung und -Beseitigung erschweren die Bestimmung der Art der bei körperlicher Arbeit zersetzten Nährstoffe. Die Mehrzahl der bisher zu dieser Frage geleisteten früheren Arbeiten erscheint zur

Entscheidung dieser Frage nicht ausreichend. Es wurde zumeist aus dem scheinbaren R. Q. auf die Art der verbrennenden Nährstoffe geschlossen.

Es handelt sich hierbei um die Frage, ob bei körperlicher Arbeit ausschließlich K.H. oder auch Fette verbrannt werden; durch Untersuchungen von Voit, die oft wiederholt und bestätigt wurden, war bekannt, daß Eiweiß bei körperlicher Arbeit nicht in nennenswerter Weise mehrersetzt wird; als energieliefernder Nährstoff kommt Eiweiß jedenfalls bei Muskelarbeit nicht in Frage, und die bei schwerer Arbeit gesteigerte N-Ausscheidung wird ausschließlich auf die erhöhte Abnutzung der Muskelsubstanz zurückgeführt (von neueren Untersuchern Rakestraw). Nach letzten Befunden von Parnas wird bei der Arbeit auch Ammoniak im Muskel gebildet und ist im Blute nachweisbar; die bei körperlicher Arbeit gefundene N-Mehrausscheidung soll der  $\text{NH}_3$ -Bildung im Muskel entsprechen.

Der s. Zt. viel diskutierte Versuch von Pflüger, der einen Hund mehrere Monate ausschließlich mit Fleisch ernährte, wobei der Hund seine Fähigkeit zu körperlicher Arbeit unverändert beibehielt, spricht nur für die Umwandlung von Eiweiß in den zur Energielieferung bei Arbeit verbrauchten Nährstoff.

Daß bei länger dauernder Arbeit Fett zur Verbrennung herangezogen wird, erscheint nicht zweifelhaft, die Frage nach der Energiequelle der Muskelarbeit ist demnach dahin zu präzisieren, ob kurze Arbeit ausschließlich auf Grund von Verbrennungen von K.H. geleistet wird oder werden kann und ob Fett, bevor es zur Arbeitsleistung herangezogen wird, in K.H. umgewandelt werden muß. Untersuchungen über die erste Frage, ob K.H. bei kurzen Arbeitsleistungen die ausschließliche Quelle der Energielieferung sind, wurden ungefähr gleichzeitig und unabhängig voneinander von Furusawa (2) und Simonson (1) ausgeführt.

Tabelle 65.

Geschwindigkeit Schritte/Min.	Ruhe $\text{O}_2$ /Min.	Ruhe R. Q.	Arbeits- $\text{CO}_2$ (Differenz)	Arbeits- $\text{O}_2$	Arbeits-R. Q.
64	282	0,82	485	490	0,99
92	194	0,93	355	350	1,01
120	254	0,83	3458	3366	1,02
146	225	0,80	2120	2037	1,04
146	280	0,85	3125	3185	0,98
146	254	0,90	3140	3173	0,99
160	234	0,85	4180	4048	1,03
160	245	0,87	2560	2492	1,02
180	261	0,85	4877	4932	0,99
182	278	0,82	5407	5468	0,99
200	275	0,81	2916	2884	1,01
240	290	0,85	4158	4051	1,02
244	233	0,85	4756	4541	1,05

Wenn die  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung und der  $\text{O}_2$ -Verbrauch von Anbeginn der Arbeit bis zu völlig beendeter Erholung gemessen wird, also unter Einbeziehung der Phase der  $\text{CO}_2$ -Austreibung wie der  $\text{CO}_2$ -Speicherung, muß das Verhältnis von

$$\frac{\text{Gesamt-}\text{CO}_2 \text{ minus Ruhe-}\text{CO}_2}{\text{Gesamt-}\text{O}_2 \text{ minus Ruhe-}\text{O}_2}$$

dem R. Q. des zur Arbeitsleistung zersetzten Nährstoffes entsprechen. Furu-sawa erhielt bei kurz dauernder Arbeit verschiedener Schwere (wachsende Geschwindigkeit) die in Tabelle 65 angegebenen Resultate.

Da es sich um erhebliche Arbeitsleistungen handelte, ist die Genauigkeit der Bestimmung des Arbeits-R. Q. bedeutend und die Schwankungen um den Wert 1,0 nur gering. Zur Arbeitsleistung werden demnach primär nur K.H. herangezogen. Den Versuchen von Furusawa wird man einwenden können, daß zwar die Schwankungen des Arbeits-R. Q. gering, aber die Schwankungen des Ruheumsatzes überraschend groß sind, von 194—290 ccm O<sub>2</sub>, also um 67<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des niedrigsten Ruhewertes! Derartige Schwankungen sind undenkbar und Resultaten, die sich auf derartige Versuche gründen, wird man kaum eine größere Beweiskraft anerkennen.

Simonson (1) bearbeitete indessen die Frage mit prinzipiell gleicher Methodik und erhielt bei der gewöhnlichen Schwankungsbreite des Ruheumsatzes von 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> ähnliche Resultate; die folgende Tabelle 66 enthält die Werte einer der Versuchspersonen (O. R.).

Tabelle 66. Versuchsperson: O. R.

Datum	Arbeits- CO <sub>2</sub>	Arbeits- O <sub>2</sub>	R. Q. des Gesamtstoffw. bei			Spez. Arbeits-R. Q.
			Ruhe	Arbeit	Nachper.	
3. 10. 25. . . . .	64	75	0,74	0,77		0,85
1. 10. 25. . . . .	756	732	0,74	0,79	0,75	1,03
2. 10. 25. . . . .	48	40	0,73	0,78		1,20
5. 10. 25. . . . .	48	44	0,71	0,77		1,09
6. 10. 25. . . . .	56	50	0,74	0,79		1,12
8. 10. 25. . . . .	67	59	0,69	0,74		1,13
9. 10. 25. . . . .	62	69	0,71	0,75		0,90
15. 10. 25. . . . .	56	60	0,70	0,75		0,93
16. 10. 25. . . . .	711	666	0,73	0,79	0,75	1,07
19. 10. 25. . . . .	50	48	0,73	0,79		1,04
25. 11. 25. . . . .	49	42	0,72	0,79		1,17
27. 11. 25. . . . .	40	53	0,71	0,72		0,75
30. 11. 25. . . . .	58	55	0,71	0,78		1,05
2. 12. 25. . . . .	47	51	0,70	0,74		0,92
7. 12. 25. . . . .	42	39	0,76	0,81		1,08
9. 12. 25. . . . .	35	43	0,72	0,74		0,81
12. 12. 25. . . . .	38	32	0,70	0,75		1,19
Sa.:			12,24/17			17,33/17
			= 0,72			= 1,02

Größter Streuwert nach oben: 1,20.

Größter Streuwert nach unten: 0,75, abgesehen von diesen beiden Werten liegen zwischen 1,13 und 0,90 74<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Werte.

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 393, „Tabelle 5a“.)

Die Schwankungen des Arbeits-R. Q. (in Tabelle 66) sind entsprechend der Fehlergrenze bei der gewählten kleinen Standardleistung (12maliges Heben eines 12,5 kg-Gewichts) nicht unbedeutend; demgemäß ist der Arbeits-R. Q. bestimmt worden als Durchschnittswert einer größeren Anzahl von Versuchen im Laufe eines längeren Zeitraumes, wobei sämtliche Versuche dieses Zeit-

abschnittes berücksichtigt wurden. Es ergaben sich bei den untersuchten 3 Versuchspersonen für den Arbeits-R. Q. Werte von 1,02, 0,99 und 0,999 (die Schwankungsbreite des Arbeits-R. Q. bei den anderen beiden Versuchspersonen war geringer als die in der Tabelle 66 wiedergegebenen Werte von O. R.).

Bei länger fortgesetzter Arbeit (Laufen, 146 Schritt/Min.) sinkt der Arbeits-R. Q. in geringer Weise, Furusawa fand bei fortgesetzter mäßiger Arbeit (mittlere O<sub>2</sub>-Aufnahme 1,9 Liter/Min.):

Tabelle 67.

Bei 15 Minuten Dauer einen Arbeits-R. Q. von 0,99,
„ 20 „ „ „ „ „ 0,98,
„ 28 „ „ „ „ „ 0,94,
„ 30 „ „ „ „ „ 0,88,

also erst eine Hinzuziehung von Fett nach 20 Minuten dauernder Arbeit.

Versuche von Lindhard (6) bestätigen die oben besprochenen Befunde, obwohl Lindhard selbst zu einer anderen Deutung neigt. Auch bei Lindhard ergibt sich bei kurzer Arbeitsdauer ein „Arbeits-R. Q.“ von etwa 1,0, der mit zunehmender Arbeitsdauer absinkt (s. Tab. 67 a):

Furusawa unternahm gleichartige Versuche bei vorwiegender Fettkost und fand auch hier bei kurzen Arbeitsleistungen und einem Ruhe-R. Q. von 0,71 einen Arbeits-R. Q. von 1,0. Bei kurz dauernder Arbeit werden also primär stets K.H. zersetzt, gleichgültig welcher Nährstoff zugeführt wird. Bei länger dauernder Arbeit werden bei einseitiger Fetternährung allerdings weit eher Fette herangezogen, bereits nach 7 und 9 Minuten findet Furusawa eine Erniedrigung des spezifischen Arbeits-R. Q. auf 0,92. Die Glykogenvorräte sind jedenfalls hier erheblich geringer; es ist von Interesse, daß nach 9 Minuten Arbeit bei Fettkost sich die Versuchsperson so müde fühlte wie nach einem Marsch von über 20 (engl.) Meilen. Es werden aber hierbei immer noch weit mehr K.H. als Fette verbrannt. Abb. 21 zeigt das Absinken des Arbeits-R. Q. bei normaler Ernährung und bei Fettkost in den Versuchen von Furusawa.

Tabelle 67 a.

Arbeitsdauer (Minuten)	R. Q.	
	Ruhe	Spez. Arbeits-
3,73	0,71	1,07
7,81	0,875	0,98
10,49	0,79	0,98
12,76	0,765	0,93
36,28	0,745	0,89

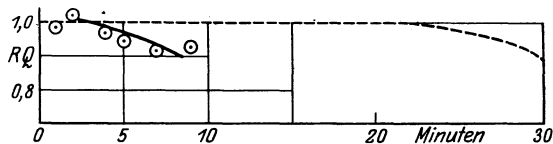


Abb. 21. Verlauf des Arbeits-R. Q. bei normaler Ernährung (gestrichelt) und vorwiegender Fettkost (ausgezogen).

Auch beim Diabetiker werden, nach Untersuchungen von Hetzel und Long, primär bei kurzen Arbeitsleistungen nur K.H. verbrannt; ähnlich wie bei Fetternährung sinkt aber auch beim Diabetiker bei länger fortgesetzter Arbeit der Arbeits-R. Q. rascher ab und nach Richardson und Levine ist der Arbeits-R. Q. beim Diabetiker um so niedriger, je schwerer der Diabetes ist.

Die älteren Untersuchungen von Zuntz und Hagemann (4) am Pferde bilden eine interessante Ergänzung zu den genannten Versuchen. Es handelt

sich hier um Untersuchungen bei länger fortgesetzter Arbeit. Die lange Dauer der Arbeit ist ohne das Bestehen eines steady state nicht denkbar; im Verlaufe des steady state, in welchem die Versuchsabnahme erfolgte, ist der Mehrverbrauch gegenüber dem Ruheumsatz durch Oxydation des zur Arbeit herangezogenen Nährstoffes bedingt. Allerdings ist in den Versuchen von Zuntz und Hagemann nur der Gesamtverbrauch berücksichtigt. Zuntz und Hagemann fanden bei 95 Minuten dauernder Arbeit einen Verbrauch von 37,5 g Fett und 525,1 g K.H.; sodann ließen sie die gleiche Arbeit noch 27 Minuten hindurch fortsetzen und fanden in dieser zweiten Arbeitsperiode pro Minute einen Verbrauch von 2,692 g Fett und 0,158 g Glykogen. 525 g Glykogen entsprechen nach einer Berechnung von Zuntz und Hagemann bei dem 424 kg schweren Pferde etwa  $\frac{1}{4}$  des gesamten Glykogenvorrats (2200 g); trotzdem also nach 95 Minuten  $\frac{3}{4}$  des Körperglykogens noch vorhanden sind, wird der Verbrauch für die Arbeit jetzt schon fast ganz durch Fett bestritten; während der ersten Arbeitsperiode verbrennt 14mal soviel Glykogen als Fett, bei der zweiten 17mal soviel Fett als Glykogen. Es ergibt sich also auch aus diesen Versuchen von Zuntz und Hagemann, besonders da der Verbrauch für den Ruheumsatz nicht eliminiert ist, daß primär zur Arbeitsleistung K.H. und erst sekundär Fette herangezogen werden<sup>1</sup>.

Es bleibt noch die Frage zu untersuchen, ob Fette direkt zur Arbeitsleistung herangezogen werden oder in K.H. umgewandelt werden müssen. Beim isolierten Muskel fand Winfield keine Veränderung des Fettgehaltes bei Arbeit; Meyerhof und Hill kamen auf Grund chemischer und physikalischer Überlegungen zu dem Schluß, daß allein durch Spaltung von K.H. die Energie für die Muskelkontraktion gewonnen wird. Meyerhof und Himwich (3) fanden bei Fettkost an Rattenmuskeln den Glykogengehalt, die bei der Starre gebildete M.S. und die entwickelte Spannung geringer als bei normaler Kost. Am isolierten Muskel scheinen demnach die einzige Energiequelle für die Muskelkontraktion die K.H. zu sein. Hierfür sprechen auch weitere Versuche von Meyerhof und Himwich (7), die den R. Q. des isolierten Muskels auch der fetternährten Ratte gleich 1,0 fanden, sowie die Versuche von Burn und Dale (1), die bei Durchströmung des Muskelpreparates mit zuckerhaltigem Blut auch bei der diabetischen Katze einen R. Q. von 1,0 beobachteten. Mit dem Verhalten des ganzen Organismus lassen sich die Befunde am isolierten Muskel nicht ohne weiteres vergleichen; die Mobilisation des Fettes beruht zum großen Teil auf nervösen oder hormonalen Vorgängen (Wertheimer), die am isolierten Muskel fehlen. Außerdem lassen die durchaus anderen Verhältnisse beim ausreichend durchbluteten im Vergleich zum absterbenden Muskel keine exakte Vergleichsmöglichkeit zu.

Diese Fehlerquellen wurden zum Teil ausgeschaltet in Versuchen von Himwich und Rose, die den Gaswechsel bei ausreichend durchbluteten Säugetiermuskeln an zu- und abströmenden Blut maßen. Bei ruhenden Säugetiermuskeln war der R. Q. in gleicher Höhe wie der des ruhenden ganzen Tieres. Bei Hungerhunden lag der R. Q. der Muskeln bei tetanischer Reizung unter 1, bei 0,81 im Durchschnitt. Auch hier muß ein Tiefstand der Glykogendepots angenommen werden und entweder direkte oder indirekte

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Auch die bekannte Hypoglykämie nach vorausgegangener Muskelarbeit spricht für die Erschöpfung des K.H-Depots.



Verwertung des Fettes zur Muskelarbeit, entsprechend den Befunden am ganzen Organismus.

Am ganzen Organismus muß eine Umwandlung von Fett in K.H. einen Energieverlust bedingen, der als Verschlechterung des Wirkungsgrades körperlicher Arbeit in Erscheinung treten muß. Chauveau (2) nahm hierbei einen Energieverlust von 30% an, eine Ansicht, der von Zuntz (5) heftig entgegengetreten wurde. Die exakten neueren Versuche von Krogh und Lindhard (7) klärten diese Frage qualitativ, wenn auch nicht quantitativ zugunsten von Chauveau; es erwies sich der Verbrauch pro Einheit geleisteter äußerer Arbeit als eine Funktion des R. Q., am niedrigsten war er bei einem R. Q. von 1,0, am höchsten bei einem R. Q. von 0,71 (vgl. Tab. 68).

Tabelle 68.

Versuchsperson	Anzahl der Versuche	Calorien pro Arbeitseinheit		Differenz %
		aus Fett	aus K.H.	
M. N. . . . .	27	4,58	4,08	10,9
M. N. . . . .	15	4,68	4,18	10,7
O. H. . . . .	33	4,79	4,32	9,8
O. H. . . . .	49	4,52	4,10	9,3
O. H. . . . .	24	4,57	4,15	9,2

Als Mittelwerte berechnen Krogh und Lindhard

bei einem R. Q. von 0,71            4,6 Calorien pro Arbeitseinheit

„ „ „ „ 1,00            4,1 „ „ „ ;

dies entspricht einem Energieverlust bei Umwandlung des Fettes von 11%.

Durch diese Versuche ist nur bewiesen, daß bei der Verbrennung von Fett zu körperlicher Arbeit ein Energieverlust eintritt; eine Umwandlung von Fett in K.H. erscheint wahrscheinlich, folgt aber nicht notwendigerweise hieraus. Aus der Verbrennung der K.H. bei der Arbeit des isolierten Muskels wird die Energie zur Glykogensynthese gewonnen; es läßt sich nicht einsehen, warum nicht die Energie hierzu durch Verbrennung von Fetten, wenn auch unter schlechterem Wirkungsgrad gewonnen werden kann. Nach Versuchen von Durig (4) und von Atwater und letzthin von Krummacher kann Alkohol zur Arbeitsleistung an Stelle anderer Nährstoffe herangezogen werden; es ist auch hier durchaus denkbar, daß aus der Verbrennung des Alkohols die Energie zur Glykogensynthese gewonnen wird. Daß bei Fettverbrennung der Wirkungsgrad der Erholung etwas geringer ist, erscheint durchaus möglich, ohne Umwandlung in K.H. annehmen zu müssen. Entschieden wird die Frage erst durch den Nachweis von R. Q. unter dem der Fettverbrennung. In der Tat sind nach anstrengenden Märschen sehr niedrige R. Q., zum Teil unter dem der Fettverbrennung gefunden worden [Durig (2), Zuntz und Schumburg]. Es handelt sich hierbei nicht um CO<sub>2</sub>-Speicherung, sondern um wirkliche Ruhe-R. Q., die am Tage nach der Arbeitsleistung bestimmt wurden. Zuntz und Schumburg wie Durig fanden, daß die Ruhe-R. Q. nach Marschtagen mit jedem Tage tiefer lagen und führten dies auf die Erschöpfung der Glykogendepots und ihre Auffüllung aus anderen Nährstoffen zurück. (Auf Grund dieser

Beobachtungen regten Zuntz und Schumburg an, nach höchstens drei Marschtagen einen Ruhetag zur Auffüllung der Glykogenvorräte einzuschalten.)

Hill, Long und Lupton fanden in ihren Versuchen bei maximaler Arbeitsleistung den R. Q. nach beendeter Erholung stets etwas geringer als den ursprünglichen Ruhe R. Q., zugleich fast stets eine geringe Erhöhung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs (5—10%). Es liegt nahe, diese beiden Befunde miteinander zu verbinden und als Umwandlung von Fett in K.H. zu deuten, der gesteigerte O<sub>2</sub>-Verbrauch wäre dann der Ausdruck des Energieverlustes der Umwandlung.

Diese Umwandlung ist, wie Durig feststellte, ein sehr langsam verlaufender Vorgang und wird durch hinzutretende Arbeit nicht oder nur wenig beeinflusst. Die Erhöhung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, die Herxheimer, Wissing und Wolff (2) am nächsten Tage nach erschöpfender Muskelarbeit feststellten, beruht vielleicht zum Teil auf ähnlichen Vorgängen, zum Teil ist sie wohl auf das, wenn auch nicht ermittelte, doch sehr wahrscheinlich erhöhte Erholungsvermögen zurückzuführen. Die Ergänzung der K.H.-Vorräte aus Fett kann nach Hill als tertiäre Erholungsphase bezeichnet werden.

Es sei hier darauf hingewiesen, daß das arbeitende isolierte Herz von Warmblütern nach Untersuchungen von Evans einen R. Q. von 0,84 aufweist; es verbrennt also die Nährstoffe im gleichen Verhältnis wie der ruhende Organismus. Das Herz von diabetischen Tieren arbeitet bei einem R. Q. von 0,71 (durch Insulin zur Norm gesteigert), also unter dem Bilde ausschließlicher Fettverbrennung. Nach neueren Untersuchungen von E. A. Müller mit vervollkommener Methodik ist am Starlingschen Herzlungenpräparat der R. Q. durchschnittlich 0,93, beruht also auf vorwiegender K.H.-Verbrennung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei Arbeitsleistung primär stets K.H. verbrannt werden; Fette werden erst im weiteren Verlauf der Arbeit herangezogen und wahrscheinlich vor der Verbrennung in K.H. umgewandelt.

## VII. Energieumsatz und Ventilation.

Es kann hier nicht im engeren Sinne auf die Regulation der Atmung eingegangen werden; es sei nur kurz zusammenfassend hervorgehoben, daß nicht nur Veränderungen der cH, sondern auch die CO<sub>2</sub>-Spannung als solche, das ionale Gleichgewicht von K, Mg und Ca [Gollwitzer-Meier (2)], vor allem auch die O<sub>2</sub>-Spannung auf das Atemzentrum einwirkt. Daß Verminderung der arteriellen O<sub>2</sub>-Spannung das Atemzentrum erregbarer macht, ist von einer Reihe von Untersuchern festgestellt worden (Literatur s. b. Liljestrand). Der entgegengesetzte Vorgang, Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch Erhöhung des O<sub>2</sub>-Druckes kann aus Versuchen von Hill, Long und Lupton mit der Einatmung O<sub>2</sub>-reicher Gemische geschlossen werden. Obwohl die M.S.-Anhäufung hier gegenüber der Norm bis zu 100% gesteigert ist, bleibt die Steigerung der Ventilationsgröße hinter der Steigerung der M.S.-Bildung erheblich zurück. Auch die Steigerung des R. Q. ist dementsprechend während und nach der Arbeit geringer als in atmosphärischer Luft, es wird also bei Einatmung O<sub>2</sub>-reicher Luft bei gleicher oder gesteigerter Arbeitsgröße weniger CO<sub>2</sub> entfernt. Man wird sich nach Hill, Long und Lupton den Vorgang wohl derart vorzustellen haben, daß der Grad der Erregbarkeit des Atemzentrums von dem Grad der O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes abhängt und den eigentlich wirksamen Reiz die Veränderung der cH oder CO<sub>2</sub>-Spannung (bzw. der cH der Umgebung des Atemzentrums) darstellt.

Die Aufgabe der Ventilation im Energiewechsel besteht darin, den zur Verbrennung nötigen  $O_2$  herbei- und die aus den Verbrennungen entstehende  $CO_2$  fortzuschaffen. Bei dieser teleologischen Betrachtungsweise muß geschlossen werden, daß die Intensität der Verbrennung auch die Intensität der Ventilation reguliert, daß also für die Ventilationsgröße die Anhäufung der  $CO_2$  und das  $O_2$ -Bedürfnis maßgebend ist. In der Tat sprechen die erwähnten Befunde von Hill, Long und Lupton hierfür; denn da unter bestimmten Verhältnissen ein Einfluß der veränderten  $O_2$ -Sättigung des Blutes und der Gewebe auf die Ventilation nachweisbar ist, darf wohl geschlossen werden, daß auch normalerweise die  $O_2$ -Sättigung des Blutes bzw. die Größe des  $O_2$ -Defizits nicht bedeutungslos für die Ventilationsgröße ist. Bei dieser teleologisch eingestellten Betrachtungsweise setzen wir die beiden Endstadien des Prozesses, die Intensität der Verbrennungen und die Ventilationsgröße, zueinander in Beziehung und können den physiologischen Mechanismus, durch den Regulation im engeren Sinne erfolgt (cH des Blutes und des Atemzentrums) vernachlässigen. Gleichsinnige Beziehungen zwischen Umsatz und Ventilationsgröße sind auch von Krogh und Lindhard sowie neuerdings von Mobitz beobachtet worden. Nach neueren Untersuchungen von Kaup und Grosse ist der Korrelationskoeffizient zwischen Umsatz und Ventilation höher als bei Gegenüberstellung irgendwelcher anderer Funktionsgrößen.

Der Grad der Erregbarkeit eines Organsystems ist gegeben durch das Verhältnis von Reizeffekt/Reizgröße. Auf das Atemzentrum angewandt, wird die adäquate Reizgröße durch den Umfang der umgesetzten Calorien dargestellt. Bilde ich also den Quotienten: Kubikzentimeter reduziert. Ventil.-Vol./Cal. = calorischer Ventilations-Quotient = K.V.Q., so gibt dieser Quotient einen Anhaltspunkt für den Grad der Ausnutzung des durch die Ventilation herangeführten  $O_2$  und für die Erregbarkeit des Atemzentrums.

### 1. K.V.Q. bei Ruhe.

Falls es sich wirklich um eine physiologische Abhängigkeit von Umsatz und Ventilation handelt, muß ein ungefähres Parallelgehen beider Größen erwartet werden, d. h. die Schwankungen des K.V.Q. dürfen nicht wesentlich größer sein als die Schwankungen des G.U. Eine etwas größere Streuung ist deshalb zu erwarten, weil die Ventilation willkürlich regulierbar ist und hierdurch, im Gegensatz zum  $O_2$ -Verbrauch, Schwankungen eintreten können. Zuverlässige Versuche hinsichtlich des Verhaltens des K.V.Q. sind demnach nur bei gut eingeübten Versuchspersonen zu erwarten, wie sie Simonson zu seinen Versuchen tatsächlich zur Verfügung standen. Simonson (5) verglich in größeren Versuchsreihen die Schwankungen des G.U. und des K.V.Q. Die Resultate der im Sommer 1926 angestellten Versuche sind in Tabelle 69 wiedergegeben.

Auch in früheren Versuchen (Sommer 1925, Winter 1925/26) konnte eine weitgehende Konstanz des Ruhe-K.V.Q. beobachtet werden. Auch bei den Schwankungen des K.V.Q. findet sich, ähnlich wie bei den Schwankungen des G.U., eine gewisse Gesetzmäßigkeit: Der Durchschnittswert, um den die Schwankungen erfolgen, ändert sich im Laufe einer Reihe von Tagen oder Wochen. Betrachtet man daher derartige kleinere Zeiträume, so liegt die maximale Schwankungsbreite des K.V.Q. noch durchaus innerhalb der Fehler-

grenze der Methodik, sie beträgt hier nur  $\pm 1\%$ . Es kann also gesagt werden, daß die Größe des Ruhe-K.V.Q. für das betreffende Individuum ebensogut eine Konstante darstellt, wie etwa die Höhe des G.U. Die durchschnittliche Höhe des Ruhe-K.V.Q. ist individuell etwas verschieden, bei O. R. 3,93, bei E. S. 3,70, bei F. R. 4,11. Worauf die verschiedene individuelle Höhe des Ruhe-K.V.Q. zurückzuführen ist, kann noch nicht entschieden werden. Kaup und Grosse geben an, daß in ihren Versuchen allgemein die Ausnützung des mit der Ventilation herangeführten Sauerstoffs bei größeren Individuen geringer und damit der K.V.Q. höher ist als bei kleineren Individuen, und zwar soll diese Gesetzmäßigkeit bei Ruhe wie bei Arbeit zu beobachten sein.

Tabelle 69.

Ver- suchs- person	Anzahl der Ver- suche	Mittelwert		K.V. Q.	Maximale Schwankungen in Proz.				Durchschnittliche Schwankungen in Proz.			
		G. U. Cal.	Vent. in Liter		G. U.		K. V. Q.		G. U.		K. V. Q.	
					+	-	+	-	+	-	+	-
		pro Min.			+	-	+	-	+	-	+	-
E. S.	24	1094	4,13	3,80	9,5	8,9	7,1	8,2	5,4	5,6	4,5	2,1
O. R.	20	984	3,94	4,04	8,9	8,4	8,0	8,7	4,8	4,7	4,7	4,7
F. R.	7	1182	5,37	4,47	7,7	6,7	4,5	6,5	—	—	—	—

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 753, „Tabelle 1“.)

## 2. K.V.Q. bei Arbeit.

Es wurden weiterhin die Veränderungen des K.V.Q. bei der gewählten Arbeitsleistung untersucht. (12maliges Heben eines 12,5 kg Gewichts.) Als K.V.Q.-Arbeit wird dabei nicht der Quotient aus der Gesamtventilation und dem Gesamtumsatz, sondern nur der für die Arbeit entfallenden Liter bzw. Calorien nach Abzug der Ruheventilation bzw. des G.U. verstanden. Es ist also der

$$\text{K.V.Q.-Arbeit} = \frac{\text{Vent. Vol. bei Arb.} - \text{Ruhe Vent. (ccm, reduz.)}}{\text{Gesamtumsatz bei Arb.} - \text{G.U. (in cal. = spez. Arb. cal.)}}$$

Bei der gewählten Arbeitsleistung war der Arbeits-K.V.Q. gegenüber dem Ruhewert stets gesteigert. Die Schwankungen des Arbeits-K.V.Q. waren, da es sich um eine Differenzbestimmung handelte, größer als die des Ruhe-K.V.Q., bewegen sich aber alle in einer Größenordnung. Die Steigerungen betragen bei 2 Versuchspersonen etwa 40—60%, bei der dritten 20% des Ruhewertes; bei dieser war aber der Ruhe-K.V.Q. mit 4,11 am höchsten, so daß das Gesamtangebot an Sauerstoff während der Arbeit bei allen Versuchspersonen ungefähr das gleiche war. Die persönlichen Unterschiede in der Steigerung des K.V.Q. bei Arbeit hängen wahrscheinlich mit der Pufferungspotenz und der Alkalireserve des Blutes, mit der Größe der restituierenden Oberfläche, also mit der individuellen Konstitution zusammen.

Beim gleichen Individuum stellt nun eine Standardarbeitsleistung eine ungefähr konstante M.S.-Bildung und damit einen ungefähr konstanten Reiz auf das Atemzentrum dar, und aus der Veränderung des K.V.Q. bei Ruhe und bei Arbeit kann auf eine Erregung oder Erregbarkeitsänderung des Atemzentrums geschlossen werden. Simonson und Richter fanden bei Untersuchung der chronischen Schwefelvergiftung, daß der K.V.Q. bei Ruhe bedeutend, bei Arbeit

nur wenig oder gar nicht gesteigert war. Es war demnach die Steigerung des K.V.Q. bei Arbeit gegenüber dem (erhöhten) Ruhewert erheblich geringer als normalerweise. Das Gesamtangebot an O<sub>2</sub> war freilich auch hier bei Arbeit stets höher als normal, da der Ruhe-K.V.Q., auf den sich die Steigerungen beziehen, sehr erheblich erhöht war. Es besteht also bei chronischer Schwefelvergiftung eine Erregung des Atemzentrums, ein Teil des im erhöhten Maße angebotenen O<sub>2</sub> kann jedoch bei hinzutretender Arbeit verwertet werden. Aus den Versuchsergebnissen seien folgende Durchschnittswerte angeführt (Tab. 70):

Tabelle 70.

Versuchsperson	Zustand	K.V.Q.		
		Ruhe	Arbeit	Steigerung in %
E. S.	Chronische Schwefelvergiftung normal	4,21	6,24	48,2
		3,70	5,90	59,3
O. R.	Chronische Schwefelvergiftung normal	4,18	6,29	50,5
		3,88	6,20	59,8
F. R.	Chronische Schwefelvergiftung normal	4,69	4,82	2,8
		4,11	4,93	20,0

Die Veränderungen der Atmung bei chronischer S-Vergiftung sind als direkte toxische Wirkung des H<sub>2</sub>S oder der durch die Restitutionshemmung entstehenden Stoffwechselschlacken aufzufassen; hierfür spricht auch die beobachtete Veränderung des Atemtyps bei 2 Versuchspersonen (Abb. 22).

Auch beim Stehen ist der K.V.Q. gesteigert, es nimmt die Ventilationsgröße weit stärker zu als die Erhöhung des Umsatzes (s. Tabelle 71). Auch der K.V.Q.-Arbeit ist hierbei gegenüber den Normalwerten erheblich gesteigert, bei einer Versuchsperson (O. R.) findet sich auch hier eine Einsparung der Ventilation bei hinzutretender Arbeit, bei den beiden anderen entspricht die Steigerung bei

Arbeit nach Standdauer von 10—15 Minuten gegenüber dem K.V.Q. beim bloßen Stehen durchaus der Steigerung des K.V.Q. bei Arbeit unter gewöhnlichen Verhältnissen gegenüber dem Ruhe-K.V.Q. (bei F. R. 20,2% statt 20% normal, bei E. S. 42% statt 45% normal). Infolge der gesteigerten Ventilation beim Stehen sind die Steigerungen des R.Q. bei der Arbeit größer als normalerweise. Beim Stehen ist, ähnlich wie die Veränderung der Restitution, auch die Veränderung der Ventilation auf die von Atzler und Herbst nachgewiesene Blutansammlung in den unteren Gliedmaßen zurückzuführen; diese führt zur Anämie des Gehirns (vgl. das so häufige Ohnmächtigwerden bei Zwang zu längerem Stehen) und hierdurch zu einer erhöhten Erregbarkeit des Atem-

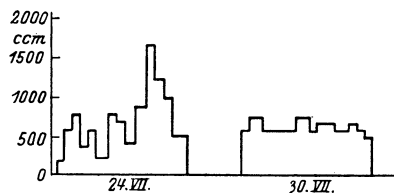


Abb. 22. O. R.-Menge der Ausatemluft in ccm bei 16 aufeinanderfolgenden Atemzügen am 24. VII. (unter S-Wirkung), am 30. VII. in der Nachperiode (S abgesetzt am 24. VII.). (Entnommen Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 116.)

zentrums. Für diese Erklärung spricht auch der Nachweis von Koordinationsstörungen bei längerem Stehen. Der Verbrauch bei der Arbeit nach vorausgegangener Standpause war in größerem Maße gesteigert als es der durch das bloße Stehen oder der durch die vermehrte Atmung hervorgerufenen Stoffwechselsteigerung entsprochen hätte. Dieser Befund kann nur auf eine Beeinträchtigung des Koordinationsvermögens infolge schlechterer Blutversorgung des Gehirns bei längerem Stehen zurückgeführt werden.

Tabelle 71.

	Datum	Vs.	O <sub>2</sub> pro Min.	V.Z. O ccm	Cal. pro Min.	Zun. in %	R. Q.	Ventil. Liter pro Min.	Zun. in %	K. V. Q.	Da.	P. St. Da.	G. St. Da.
O. R.	29. 12. 25	R.	219	—	1037	—	0,74	4,13	—	3,98	9	—	—
		St.	225	1,35	1059	2,12	0,73	4,40	6,53	4,15	8	—	8
	26. 2. 26	R.	238	—	1126	—	0,73	4,42	—	3,92	8	—	—
St.		239	2,5	1135	0,8	0,75	4,93	11,3	4,34	7	10	—	
St.		249	5,1	1182	4,34	0,74	5,44	23,1	4,60	6	—	23	
F. R.	4. 2. 26	R.	253	—	1197	—	0,72	5,21	—	4,35	7	—	—
		St.	258	1,7	1223	2,17	0,69	5,55	6,53	4,54	7	—	7
	2. 3. 26	R.	263	—	1247	—	0,70	5,38	—	4,31	6	—	—
St.		278	3,65	1320	5,85	0,71	6,11	13,08	4,63	6	10	—	
St.		280	5,15	1332	6,81	0,74	6,35	18,06	4,70	6	—	22	
E. S.	9. 2. 26	R.	245	—	1157	—	0,70	4,17	—	3,60	9	—	—
		St.	264	5,0	1247	7,77	0,70	5,17	23,98	4,15	8	10	—
		St.	268	9,95	1268	9,61	0,72	5,72	37,1	4,52	7	—	25
18. 2. 26	R.	260	—	1232	—	0,74	4,43	—	3,58	8	—	—	
	St.	276	2,8	1303	5,76	0,71	4,99	12,64	3,83	8	5	—	
	St.	278	6,25	1321	7,22	0,75	5,68	28,22	4,30	7	—	20	

Es bedeutet: Vs. Versuchsbezeichnung; R. Versuch in ruhiger Rückenlage; St. Standversuch in schlaffer Haltung; V.Z.O<sub>2</sub> der der vermehrten Ventilationsarbeit entsprechende Mehrverbrauch an O<sub>2</sub> in Kubikzentimetern; Zun. Zunahme; K.V.Q. Calorischer Ventilations-Quotient; Da. Versuchsdauer; P.St.Da. Dauer der Standpause zwischen dem 1. und 2. Standversuch; G.St.Da. Gesamte Standdauer (Versuche + Pause) in Minuten.

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 405.)

Hill, Long und Lupton (s. S. 492) wiesen eine Beschleunigung des Restitutionsvorgangs durch erhöhten O<sub>2</sub>-Gehalt der Inspirationsluft nach. Eine Steigerung der Ventilationsgröße bedeutet prinzipiell das gleiche: eine Erhöhung des O<sub>2</sub>-Angebots. Neuerdings ist zudem von Simonson durch willkürlich vermehrte Ventilation eine erhebliche Beschleunigung der Erholung nachgewiesen worden. Bei teleologischer Betrachtung stellt also sowohl bei chronischer S.-Vergiftung wie beim Stehen die vermehrte Ventilation einen Versuch des Körpers dar, die Restitutionshemmung zu kompensieren; beim Stehen wird dieser Mechanismus durch den gleichen Faktor ausgelöst, der auch die Restitutionshemmung verursacht, bei der chronischen S.-Vergiftung vielleicht

durch die Produkte der Restitutionshemmung. Aber weder bei der chronischen S.-Vergiftung noch beim Stehen ist die Vermehrung der Ventilation ausreichend, um die Restitutionshemmung auszugleichen; denn tatsächlich ist ja beim Stehen wie bei der chronischen S.-Vergiftung das Erholungsvermögen beeinträchtigt.

### 3. Arbeitsgröße und Ventilation.

Aus den Versuchen von Hill, Long und Lupton läßt sich ersehen, ob die Ventilation beim Laufen mit verschiedener Geschwindigkeit linear zur Arbeitsgröße oder zum O<sub>2</sub>-Verbrauch ansteigt. Bei zunehmender Arbeitsleistung wird sowohl die cH wie das O<sub>2</sub>-Defizit, die Faktoren, die die Ventilationsgröße bei der Arbeit in der Hauptsache bestimmen, stärker erhöht. Über die Veränderung der cH bei verschiedenen großen Arbeitsleistungen bestehen bisher noch keine exakten Angaben, über das O<sub>2</sub>-Defizit sind wir jedoch durch die Untersuchungen von Hill, Long und Lupton unterrichtet, es wächst mit zunehmender Arbeitsgröße weit rascher als es dem Arbeitszuwachs entspricht. Es ist deshalb keine lineare Proportion zwischen Arbeitsumsatz und Ventilation zu erwarten, vielmehr muß die Ventilation stärker steigen als der Energieumsatz.

Die Versuche von Hill, Long und Lupton bieten ein schönes Material zur Entscheidung dieser Frage; aus ihren Versuchen läßt sich folgende Tabelle 72 zusammenstellen.

Tabelle 72.

Versuchsperson	Geschw. m/Sek.	O <sup>2</sup> ccm/Min.	CO <sub>2</sub> ccm/Min.	Vent. L/Min.	$\frac{\text{L. Vent.}}{\text{ccm O}_2}$	$\frac{\text{L. Vent.}}{\text{CO}_2}$
A. V. H.	2,86	3080	2750	52	1,66	1,89
	4,70	4080	4730	117	2,87	2,47
S.	2,83	2635	2415	39	1,48	1,62
	4,25	3985	4600	86	2,16	1,87
W.	2,87	2808	2540	49	1,74	1,93
	4,25	3995	4278	86	2,15	2,01
C. N. H. L.	3,40	3265	3670	80	2,45	2,18
	4,38	3765	3755	88	2,34	2,32
I.	3,38	3325	3132	85	1,75	1,85
	4,98	4040	4420	95	2,35	2,15

Bis auf eine Versuchsperson (C. N. H. L.), bei welcher die Unterschiede des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung und der Ventilation zu eng aneinander liegen, um zur Entscheidung der Frage beitragen zu können, ist stets eine sehr viel bedeutendere Steigerung der Ventilation als des Arbeitsverbrauchs mit wachsender Arbeitsleistung vorhanden, und zwar, wie aus den berechneten Quotienten Ventilation/O<sub>2</sub> bzw. Ventilation/CO<sub>2</sub> folgt, nicht nur hinsichtlich des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, sondern auch der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung, die durch die Ventilationsgröße weit eher beeinflußt werden könnte.

Zu gleichen Resultaten gelangte Simonson (5) bei Untersuchung des Gewichthebens. Beim Vergleich kleiner (15 Hebungen) und großer (30 Hebungen) Arbeitsleistungen ergab sich sowohl vor wie nach Eintritt der Übung eine im Verhältnis weit stärkere Ventilationssteigerung bei großer als bei kleiner Arbeitsleistung (s. Tabelle 73).

Tabelle 73.

Versuchsperson		Große Arbeitsleistung (durchschnittliche Werte)		Kleine Arbeitsleistung	
		Umsatz (Cal.)	K.V. Q. (Steig. in % des Ruhe-K.V. Q.)	Umsatz (Cal.)	K.V. Q. (Steig. in % des Ruhe K.V. Q.)
E. S.	Vor Übung	9 274	57	5332	38,3
	Nach Übung	10 577	29,1	5398	19,4
O. R.	Vor Übung	9 897	57,75	5229	15,2
	Nach Übung	9 556	22,0	4720	1,0
F. R.	Nach Übung	9 306	31,4	4890	3,5

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 759, „Tabelle 7“.)

Die besprochenen Versuche bestätigen durchaus die Erwartung, daß bei zunehmender Arbeitsleistung die Ventilation stärker ansteigt als der Energieverbrauch.

Die Abnahme der Ventilationssteigerung nach beendiger Arbeitsleistung erfolgt, wie aus Versuchen von Hill, Long und Lupton am Laufen und von Simonson am Gewichtheben hervorgeht, in ziemlich ausgesprochener Parallelität zur Abnahme des O<sub>2</sub>-Verbrauchs.

Tabelle 74. Große Arbeitsleistung, 30 Hebungen.

Versuchsperson	Datum	Rk (Vent.)	Rk (Cal.)
F. R.	14. 6. 26	0,72	0,64
	23. 6. 26	0,57	0,73
	5. 7. 26	0,63	0,64
	M.W.:	0,64	0,67
E. S.	11. 6. 26	0,23	0,33
	15. 6. 26	0,37	0,37
	21. 6. 26	0,45	0,41
	M.W.:	0,35	0,37
O. R.	19. 6. 26	0,53	0,52
	23. 6. 26	0,45	0,50
	29. 6. 26	0,43	0,50
	M.W.:	0,47	0,51

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 731.)

Es ist daher möglich, auch aus der Abnahme der Ventilationssteigerung die Erholungsgeschwindigkeit in Annäherung zu berechnen. Die derart erhaltenen Werte liegen meist



etwas unter den aus dem Umsatz bestimmten; der  $O_2$ -Verbrauch stellt sich demnach etwas früher auf den ursprünglichen Ruhezustand ein, als die Ventilation (Tabelle 74 zeigt im Vergleich die aus der Ventilation und dem Umsatz bestimmten Rk.). Eine derartige Übereinstimmung ist aber nur bei eingeübten Versuchspersonen zu erwarten, bisher noch unveröffentlichte Untersuchungen an einem größeren Material haben ergeben, daß bei ungeübteren Versuchspersonen die Schwankungen der aus der Ventilation berechneten Rk. zu groß sind, um hieraus einen zuverlässigen Anhaltspunkt für die Erholungsgeschwindigkeit zu erhalten.

#### 4. Übung und Arbeitsventilation.

Während fortgesetzter Übung konnte Simonson bei allen untersuchten drei Versuchspersonen eine Abnahme der Ventilationsgröße feststellen. Besonders deutlich ist die Abnahme der Ventilationssteigerung bei der 1 Jahr hindurch fortgesetzten kleinen Arbeitsleistung des 12—15maligen Gewichthebens festzustellen (s. Tabelle 75); bei einer der Versuchspersonen (F. R.) tritt sogar eine Verminderung des K.V.Q. ein, d. h. während der Arbeit wird ein Teil des sonst bei Ruhe unverwerteten  $O_2$  ausgenutzt. Es ist von Interesse festzustellen, daß ein lang dauernder Übungsvorgang in bezug auf die Ventilationsgröße hier auch dann noch festzustellen war, als Verbrauch und Restitutionsgeschwindigkeit sich nicht mehr änderten.

Tabelle 75.

	E.S.			O.R.			F.R.		
	K.V.Q.-		Steig.	K.V.Q.-		Steig.	K.V.Q.-		Steig.
	Ruhe	Arbeit		Ruhe	Arbeit		Ruhe	Arbeit	
Sommer 1925 . . .	3,70	5,90	59,3%	3,88	6,20	59,8%	—	—	—
Winter 1925/1926 .	3,67	5,31	44,7%	3,97	6,06	52,6%	4,11	4,93	20,0%
Sommer 1926 . . .	3,78	4,65	23,0%	3,88	4,50	16,0%	4,45	3,80	-17%

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 764, „Tabelle 10“.)

Die geringere Steigerung der K.V.Q.-Arbeit während der Übung bedeutet, daß während und nach Eintritt des Übungszustandes der mit der Ventilation zugeführte  $O_2$  im höheren Maße verwertet wird. Die Herabsetzung der Ventilationsgröße ist vielleicht durch die bessere Restitution zu erklären, es tritt weniger M.S. ins Blut über. Es entsteht also durch die Übung eine Steigerung sowohl der  $O_2$ -Verwertung wie der Oxydationsgeschwindigkeit. Beide Prozesse brauchen aber nicht, wie aus den Versuchen an einer Versuchsperson (F. R.) hervorgeht, parallel zu gehen. Auch durch Pharmaka (Alkohol und Thyreoidin) wird zwar die Restitution, nicht aber die Ausnutzung des mit der Ventilation herangeführten  $O_2$  verbessert. Ob die durch Übung bewirkte bessere  $O_2$ -Ausnutzung auf Verbesserung des Oxydationsvermögens des Muskels selbst beruht oder ob eine bessere Durchblutung der geübten Muskeln die wesentlichere Rolle spielt, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Auch Ilzhöfer findet beim Training ökonomischere Lungenventilation sowohl bei Arbeit wie bei Ruhe.

An dieser Stelle sei auf die Ähnlichkeit des Verhaltens der Ventilation bei Übung und im Hochgebirge hingewiesen. Im Hochgebirge findet zuerst, besonders bei plötzlichem Übergang aus dem Tiefland, eine Steigerung des

(unreduzierten) Ventilationsvolumens statt, dem verminderten O<sub>2</sub>-Druck entsprechend. Allmählich tritt eine Herabsetzung des Ventilationsvolumens bei der Arbeit ein, auch hier gewinnt der Körper die Fähigkeit, die Verbrennungen bei einem geringeren O<sub>2</sub>-Überangebot zu vollführen, d. h. den mit der Ventilation zugeführten O<sub>2</sub> besser auszunutzen. Zum Teil ist dies wohl auf die eintretende Hb-Anreicherung zurückzuführen; vielleicht kann aber der Vorgang der Ventilationseinschränkung im Hochgebirge und bei der Übung auch derart gedeutet werden, daß bei der Arbeit, ähnlich wie im Hochgebirge, ein relativer O<sub>2</sub>-Mangel der Muskelzelle eintritt, der bei fortgesetzter Ausführung den Anreiz bildet zu einer Steigerung der oxydativen Eigenschaften.

Von Interesse ist auch die Frage, ob die Überventilation, d. h. die Steigerung des K.V.Q. während der Arbeit oder der Erholung stärker ist; es ergaben sich individuelle Verschiedenheiten, zum Teil auch bei derselben Versuchsperson vor und nach Eintritt des Übungszustandes ein verschiedenes Verhalten. Im allgemeinen hängt, abgesehen von diesen individuellen Momenten, das Verhalten auch vom Typus der Arbeitsleistung ab; beim Kniebeugen tritt (bisher unveröffentlichte Versuche) in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die größte Ventilationssteigerung in den ersten Erholungsminuten auf.

Beim Laufen und Gewichtheben findet sich übereinstimmend eine stärkere Steigerung der Ventilation als des Umsatzes, d. h. eine Verminderung des CO<sub>2</sub>- und Vermehrung des O<sub>2</sub>-Gehaltes der Expirationsluft (Steigerung des K.V.Q.-Arbeit). Beim horizontalen Gehen, Bergaufgehen, bei Dreharbeit und beim Kniebeugen (l. c.) ist das Gegenteil gefunden, Vermehrung der CO<sub>2</sub>- und Verminderung der O<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft (Verminderung des K.V.Q. Arbeit gegenüber dem Ruhe-K.V.Q.). Derartige Verschiedenheiten ergeben sich zum Teil daraus, daß der Atemtyp nicht allein durch die chemischen Umsetzungen im Körper (Verschiebung der cH), sondern auch durch den Arbeitsmodus zwangsläufig bestimmt ist. Mit zunehmender Atemfrequenz nimmt (nach Liljestrand) der CO<sub>2</sub>-Gehalt ab und der O<sub>2</sub>-Gehalt zu (Tabelle 76).

Tabelle 76.

Frequenz pro Min.	Atemtiefe ccm	Expirationsluft		Zahl der Versuche
		CO <sub>2</sub> %	O <sub>2</sub> %	
5	965	4,31	16,05	21
10	547	3,72	16,72	16
15	396	3,27	17,08	8
20	358	2,84	17,62	12
30	293	2,34	18,22	12

Bei willkürlich verlangsamter Atmung (Speck) findet sich eine Erhöhung, bei willkürlich verstärkter Atmung eine Herabsetzung des CO<sub>2</sub>-Gehaltes.

Ob nun eine Steigerung oder Verminderung des K.V.Q. bei der Arbeit eintritt, wird sehr von der Ausnutzungsmöglichkeit des O<sub>2</sub> abhängen, wie er durch den Arbeitstyp bedingt ist. Bei sehr großen Arbeitsleistungen (Laufen mit höchster Geschwindigkeit) ist die O<sub>2</sub>-Aufnahme und -Abgabe pro Kubikzentimeter Blut durch die Zirkulationsgeschwindigkeit, bei statischer Arbeit die

O<sub>2</sub>-Abgabe durch Kompression der Blutgefäße herabgesetzt; beide Arbeitstypen, obwohl grundverschieden, tendieren also zu einer schlechteren Ausnutzung des mit der Ventilation herangeführten O<sub>2</sub>. Der Ausnutzungskoeffizient des Blutsauerstoffs sagt in diesem Falle gar nichts aus, denn das bei statischer Arbeit durch den Muskel tatsächlich fließende Blut wird einen sehr hohen Ausnutzungskoeffizienten haben, nur fließt im Verhältnis zum O<sub>2</sub>-Bedarf viel zu wenig Blut hindurch, und der durch Atmung wie durch Blut angebotene O<sub>2</sub> wird schlecht ausgenutzt. Beim langsamen Gewichtheben und -senken ist die statische Komponente nicht unerheblich, hierdurch wird die Ähnlichkeit des Verhaltens des K.V.Q. beim Gewichtheben und Laufen erklärt.

Bei Bewegungsarbeiten, besonders bei solchen mäßigen Grades, ist die Ausnutzung durch Öffnung der Muskelcapillaren bedeutend gesteigert, und die bessere O<sub>2</sub>-Ausnutzung auch des mit der Ventilation herangeführten O<sub>2</sub> kann hierauf zurückgeführt werden. Bei dieser Betrachtung ergibt sich, daß im allgemeinen bei Arbeitstypen, die durch ein Zurückbleiben der Restitution hinter der M.S.-Bildung charakterisiert sind, die Ventilation stärker gesteigert ist als es der Umsatzsteigerung entspricht. Das „Luxusangebot“ an O<sub>2</sub> wird im Sinne einer Restitutionsförderung wirken. Bei Arbeitsleistungen mit ausreichender Restitution (steady state) scheint dagegen der Organismus nach dem Prinzip des Einsparens zu arbeiten. Es wäre von wesentlichem Interesse, auch Arbeitstypen mit verringertem Arbeits-K.V.Q. hinsichtlich der Veränderungen bei verschiedener Arbeitsgröße, Übung usw. zu untersuchen.

### VIII. Der Wirkungsgrad körperlicher Arbeit.

Die Frage nach dem Wirkungsgrad der körperlichen Arbeit hängt auf das engste mit der Rationalisierung der körperlichen, vorzugsweise der industriellen körperlichen Arbeit zusammen, ein Gebiet, welches in großem Maßstabe in Deutschland von Atzler und seinen Mitarbeitern Lehmann, Herbst und Müller in Angriff genommen worden ist.

Zweifellos ist auch beim belebten Organismus, wie bei jeder Maschine, jene Arbeitsweise am ökonomischsten, bei welcher pro Einheit geleisteter äußerer Arbeit der Energieverbrauch einem Minimum zustrebt. Gelingt es, die zahlreichen und variablen Typen der industriellen Beschäftigung in diesem Sinne umzugestalten, so können hierdurch große Werte an Volksvermögen und -gesundheit gewonnen werden. Allerdings gilt hierbei die bereits gemachte Einschränkung, daß nicht nur der Bewegungsmodus hinsichtlich des optimalen Energieverbrauchs, sondern auch der Bewegungsmodus hinsichtlich der optimalen Restitutionsgeschwindigkeit eine wesentliche Rolle spielt. Zur Ermittlung des optimalen Arbeitstyps muß demnach nicht nur der für kurzfristige Respirationsversuche geltende Wirkungsgrad, sondern auch die bei dem betr. Bewegungsmodus überhaupt leistbare Arbeit, wenigstens bis zu einem praktischen Grenzwert, ermittelt werden. In vielen Fällen freilich werden sich die beiden Fragestellungen decken und der in kurzfristigen Respirationsversuchen ermittelte Wirkungsgrad auch Aufschluß über die ermüdende Wirkung einer Arbeit geben.

Bevor auf die Untersuchung der einzelnen Arbeitselemente eingegangen wird, sollen die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten, von denen der Wirkungsgrad der

belebten Maschine abhängt, erörtert werden. Der Wirkungsgrad der technischen Maschine ist durch das Verhältnis von  $A/E$ , wobei  $A$  die geleistete äußere Arbeit,  $E$  die dazu verwandte Energiemenge bedeutet, gegeben. Gegen die genaue Übertragung auf die belebte Maschine ist an sich nichts einzuwenden; für viele Erwägungen nationalökonomischer Art stellt dieser „rohe“ Wirkungsgrad (nach Hansen „technischer Bruttowirkungsgrad“) die einzig mögliche Formel dar (Schreber). Es wird hierdurch bezeichnet, mit welchem Nutzeffekt der ganze Organismus überhaupt für den Zweck der äußeren Arbeit verwendbar gemacht werden kann. Den durchschnittlichen Nutzeffekt der belebten Maschine erhält man (Schreber), indem die Tagesleistung zur Zahl der Arbeiter und der von diesen verbrauchten Nahrungsmenge in Beziehung gesetzt wird.

An dieser Art und Auffassung des Wirkungsgrades ist allerdings die physiologische Forschung weniger interessiert als die nationalökonomische. Die physiologische Forschung interessiert weniger die Wirkung des Organismus als Ganzes, sondern die Wirkung der Muskelmaschine als Teilsystem des Organismus (Oppenheimer). In erster Annäherung erhält man den Wirkungsgrad der Muskelmaschine durch Abzug des Ruheumsatzes vom gesamten Arbeitsaufwand. Es wird dann  $\eta = \frac{A}{E-R}$ .

Gegen diese seit jeher angewandte physiologische Rechnungsweise sind von Schreber Einwände erhoben worden, die darauf hinauslaufen, daß der ruhende Organismus mit einer im Leerlauf befindlichen Maschine verglichen wird. C. Oppenheimer wies diese Einwendungen zurück; zwischen dem ruhenden Organismus und einer Maschine im Leerlauf besteht nur „eine schattenhafte Ähnlichkeit“, denn auch der ruhende Organismus leistet in seinen einzelnen Teilen mechanische und chemische Arbeit, deren Ausdruck der „Ruheumsatz“ ist. Auch ist die Arbeit für den belebten Organismus nicht wie für die Maschine Selbstzweck, sondern eingeordnet in die Hauptfunktion: die Erhaltung des Lebens. Der Körper als Ganzes besteht also nach C. Oppenheimer aus einem Kraftwerk, von dem nur ein Teil seiner vielen Elementarmaschinen als Kraftmaschine zu mechanischer äußerer Arbeit befähigt ist.

Die Formel  $\eta = \frac{A}{E-R}$  können wir nach G. Lehmann als den Wirkungsgrad definieren, unter welchem die zur Leistung mechanischer Arbeit bestimmte Energie umgewandelt wird (nach Hansen: technischer Nettowirkungsgrad). Zweifellos ist der auf Grund eines Abzugverfahrens ermittelte biologische Wirkungsgrad nicht ohne weiteres dem einer Maschine vergleichbar und die Bezeichnung „Wirkungsgrad“ hierfür nach Schreber vielleicht irreführend. Jedoch ist die Bezeichnung „Wirkungsgrad“ für dieses meist gewählte Verfahren derart eingebürgert, daß ein Ersatz durch eine andere Bezeichnung schlecht möglich erscheint.

Praktisch bedingt das gewählte Verfahren folgende Nachteile: Die Bestimmung des der Arbeit allein entsprechenden Energieaufwandes als Differenz von zwei Größen bedingt Ungenauigkeiten, zumal die Größe von  $R$  verschieden bestimmt wird, bisweilen als Umsatz bei absoluter Körperruhe, bisweilen als Verbrauch bei der Ausgangsstellung zu der betreffenden Arbeitsleistung. Jedoch ist bei Abzug des Ruhewertes meist eine größere Konstanz des Wirkungsgrades bei verschiedenen Arbeitstypen zu erzielen als ohne Abzug des Ruheumsatzes,

da hierdurch die oft nicht unbeträchtlichen persönlichen Unterschiede des Ruheumsatzes in ihrer Rückwirkung auf den Wirkungsgrad ausgeschaltet werden.

### 1. Die Johannssonsche Regel.

Johannsson (3) führte zur Berechnung des „reinen Wirkungsgrades“ (nach Hansen: Wirkungsgrad der Muskelsynergien) noch ein weiteres Korrektionsglied ein: Den Energieverbrauch für die Leerarbeit. Der Energieverbrauch bei äußerer Arbeit wird nach Johannsson durch folgende Gleichung dargestellt:

$E = R + L + Ka$ , wobei  $L$  den Energieverbrauch für die Leerbewegung,  $a$  die äußere Arbeit,  $K$  eine individuelle Konstante und  $R$  den Ruheumsatz darstellt.

Der Verbrauch für die Leerbewegung wird am einfachsten, aber nicht am zuverlässigsten ermittelt, indem man die Bewegung ohne Belastung nachahmen läßt und den Energieverbrauch hierbei bestimmt. Das Willkürliche dieses Verfahrens bedarf keiner Diskussion; es dürfte schwer sein, denselben Bewegungsablauf ohne die Belastung nachzuahmen, da die statische Beanspruchung eine durchaus verschiedene ist. Bei Anwendung dieses Verfahrens wird man am besten, wie es Atzler und Mitarbeiter getan haben, den Bewegungsablauf durch Kinematogramme kontrollieren. Setzen wir

$$\begin{aligned} E - R &= E', \text{ so ist} \\ E' &= L + Ka \text{ und} \\ \frac{E' - L}{a} &= K, \end{aligned}$$

$K$  stellt dann einen reziproken Wert des Wirkungsgrades dar. Tatsächlich ergibt sich für  $K$  innerhalb ziemlich weiter Grenzen eine bemerkenswerte Konstanz; bei größeren Belastungen steigt  $K$  infolge Hinzuziehung von Hilfsmuskulatur an, d. h. der Wirkungsgrad nimmt ab. Nach Versuchen von Full und Lehmann ist beim Strecken der olympischen Hantel bis zu einem Gewicht von 25 kg  $K = \frac{E' - L}{a}$  annähernd konstant bei 42,5 und steigt erst beim Gewicht von 30,25 kg (Tabelle 77).

Tabelle 77.

Gewicht kg	E'-Calorien für einmaliges Heben und Senken	$E' - L$	$\frac{E' - L}{a}$
0	294	—	—
7	591	297	42,4
16 $\frac{1}{2}$	999	705	44,0
21	1192	898	42,7
25,25	1364	1070	42,4
30,25	1780	1480	49,1
35,25	2128	1834	52,0

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 201, S. 615.)

An zwei Versuchspersonen ist das Verhalten von  $K$  beim Gewichtheben und Hantelstoßen verglichen in Abb. 23 (nach Full und Lehmann, entnommen

Atzler, Arbeitsphysiologie, Jahresbericht ü. d. ges. Physiol. 1924, S. 259); über den größten Teil der Strecke verlaufen die Kurven linear als Zeichen der Konstanz von  $K$ ; die nach oben konkave Krümmung bei großen Belastungen entspricht der Vergrößerung von  $K$  durch Veränderung der Leerbewegung beim Hinzutreten von Hilfsmuskulatur. Die Neigung des linearen Teiles drückt die Größe von  $K$  aus. Es wäre arbeitsphysiologisch von großem Interesse, worauf Atzler hinweist, die Werte von  $K$  und den Grenzwert der Belastung, bis zu dem sich die Konstanz erstreckt, bei verschiedenen Arbeitstypen, Altersstufen usw. zu untersuchen. Es erscheint möglich, daß sich aus einer derartigen

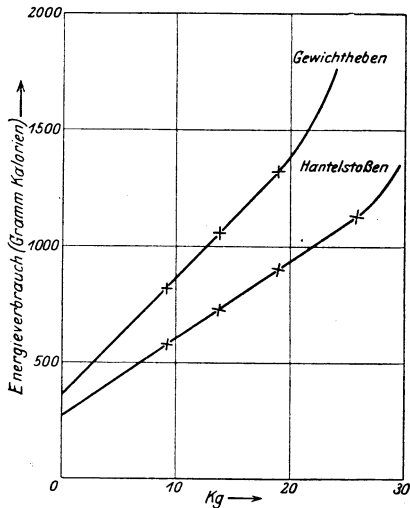


Abb. 23. Verlauf der Steigerung des Energieverbrauchs bei zunehmender Belastung nach Full und Lehmann. (Aus Atzler: Jahresber. ü. d. ges. Physiol. 1924.)

Untersuchung allgemein konstitutionelle Anhaltspunkte zur Beurteilung körperlicher Leistungsfähigkeit ergeben.

Der Wirkungsgrad nach Abzug der Leerarbeit ist ein Ausdruck für die Ökonomie, „mit der die entsprechenden Muskelgruppen eine gewisse Arbeit unter den vorhandenen Arbeitsbedingungen ausführen“ (Hansen). Einen Ausdruck für den Wirkungsgrad der Muskelmaschine als solcher stellt dieser „Wirkungsgrad der Muskelsynergien“ schon deshalb nicht dar, weil das mechanische Äquivalent der Leerarbeit, das oft schwer, bisweilen gar nicht zu erfassen ist, nicht in die Rechnung eingeht. Von Lindhard und Hansen (4) ist eine Methode zur Berechnung des mechanischen Äquivalents der Leerarbeit angegeben, jedoch fußt diese darauf, daß für die Leerarbeit und die Arbeit unter Belastung derselbe Wirkungsgrad angenommen wird.

Gegen die Annahme, daß von dem Wirkungsgrad der Muskelsynergien tatsächlich auf den Wirkungsgrad der Muskelmaschine als solcher zu schließen ist, sprechen Bedenken, die sich auf das Resultat der Fennschen Versuche gründen. Fenn fand, daß der isolierte isotonisch arbeitende Muskel unter einem sehr beträchtlichen „Leerlauf“ arbeitet, so daß die Steigerung der Wärmebildung bei um etwa 300% zunehmender Arbeitsleistung nur um etwa 3% zunimmt. Es kommt also auch bei maximaler isotonischer Arbeitsleistung des einzelnen Muskels der größte Teil der Wärmebildung auf Rechnung des Leerlaufs. Beim Menschen liegt nun das Verhalten des Energieumsatzes bei zunehmender Arbeitsleistung grundsätzlich anders, indem der Umsatz entsprechend der zunehmenden Arbeitsgröße ansteigt (s. die schönen Kurven von Full und Lehmann, Abb. 23). Dieser grundsätzliche Unterschied beruht nun sicher darauf, daß beim isolierten Muskel durch den Induktionsstoß sämtliche Fasern zugleich gereizt werden, während beim ganzen Tier oder Menschen die Anzahl der vom Zentralnervensystem innervierten Fibrillen mit zunehmender Belastung wächst. Dann wäre die Johanssonsche Regel aber nur ein Ausdruck eines nervösen Koordinationsmechanismus.

Es muß demnach angenommen werden, daß sich mit der Belastung der Wert des Leerlaufs ändert; ziehen wir demnach den bei Belastung 0 gefundenen Leerlaufwert ab, so bekommen wir einen zu niedrigen Wirkungsgrad der Muskelsynergien.

Tabelle 78.

Datum	Vers.- Dauer Stunden	O <sub>2</sub> total ccm	O <sub>2</sub> Arbeit ccm	Arbeits- leistung gmm	Belast. g	Kap. cm	Reizmenge total cm	Reiz- zahl	
28. 6. 26	2	5,54		Ruhe					
	2	8,69	3,15	28 800	50	1000	240 000	240	
	2	6,47	0,93	53 800	200	1500	151 500	102	
	2	6,90	1,36	52 000	500	2000	200 000	100	
30. 6. 26	2	7,95		Ruhe					
	2	8,64	0,69	39 350	50	1000	300 000	300	
	2	8,15	0,20	59 600	200	1500	153 100	105	
	2	9,69	1,75	—	0	1000	800 000	800	
1. 7. 26	2	8,79	1,95	28 280	40	1000	300 000	300	
	2	9,60	2,76	50 800	200	1500	150 000	100	
	2	10,89	4,05	—	0	1000	1 200 000	1200	
	2	6,84		Ruhe					
5. 7. 26	2	9,57	1,39	23 140	20	1000	420 000	420	
	2	9,09	0,91	56 800	200	2000	210 000	105	
	2	8,18		Ruhe					
	2	10,07	1,89	—	0	1000	1 200 000	1200	
9. 7. 26	1,5	12,47	2,57	19 650	50	500	180 000	360	
	1,5	13,89	3,99	29 450	50	1000	270 000	270	
	2	13,51		Ruhe					
	2	13,20		Ruhe					
14. 7. 26	1,25	10,24	2,10	21 870	20	1000	330 000	330	
	1,25	8,63	0,49	45 400	200	1500	150 000	100	
	1,25	8,33	0,19	37 800	200	1500	120 000	80	
				Nerv durchschnitten					
	1,0	8,65	2,14	19 800	20	1000	330 000	330	
	1,0	6,98	0,47	37 800	200	1500	120 000	80	
	0,8	7,22	2,01	13 100	20	1000	290 000	290	
	1,0	6,51		Ruhe					

Für die Fennschen Resultate sprechen bisher unveröffentlichte Versuche von Rießer, der am isolierten Muskel die M.S.-Bildung bei verschiedener Belastung verfolgte, und von Simonson, der beim ganzen Frosch den O<sub>2</sub>-Verbrauch bei isotonischer Arbeitsleistung des elektrisch direkt gereizten Gastrocnemius untersuchte<sup>1</sup>. Bei dieser Versuchsanordnung wird die Koordination zwischen Belastungsreiz und Stärke des willkürlichen Nervimpulses durch die willkürlich variable elektrische Reizgröße aufgehoben. Es zeigte sich (vgl.

<sup>1</sup> Die Versuche wurden im pharmakologischen Institut der Universität Greifswald durchgeführt.

Tabelle 78) entsprechend den Fennschen Resultaten eine außerordentliche Zunahme des Wirkungsgrades bei zunehmender Belastung und gleichbleibender elektrischer Reizgröße. Nach diesen Versuchen besteht keine Beziehung zwischen Arbeitsgröße und  $O_2$ -Verbrauch, wohl aber zwischen Reizgröße (in cm Kapazität) und  $O_2$ -Verbrauch.

Die Versuchsanordnung ist zu grob, als daß ein geringer Anstieg des  $O_2$ -Verbrauchs mit zunehmender Belastung entsprechend den Resultaten von Fenn zum Ausdruck kommen könnte, jedoch hat es den Anschein, als ob der Verbrauch vorwiegend durch die Anzahl der elektrischen Reize bedingt ist; ob Arbeitsleistung dabei erfolgt oder nicht, spielt eine sekundäre Rolle.

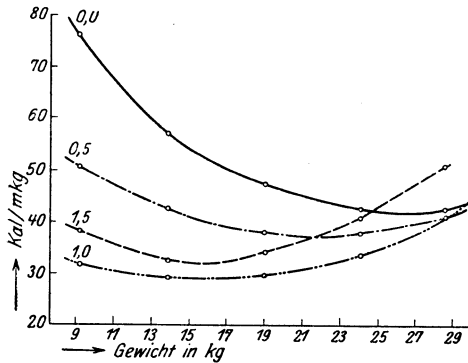


Abb. 24. Verbrauch pro Arbeitseinheit bei wachsender Belastung. Gewichtheben bei 0, 0,5, 1,0 und 1,5 m Ausgangshöhe. (Aus Atzler, Herbst, Lehmann und Müller: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 208.)

Aus den zahlreichen Kurven von Atzler, Lehmann, Herbst und Müller, die bei einer Reihe von Arbeitselementen die Abhängigkeit des Energieverbrauchs pro Arbeitseinheit (nach Abzug des Ruheverbrauchs) bei wachsender Belastung maßen, geht diese Gesetzmäßigkeit auf das deutlichste hervor; fast stets kommt es bei wachsender Belastung

zu einem ausgesprochenen Minimum des Energieverbrauchs pro Arbeitseinheit (vgl. Abb. 24, entnommen Atzler, Lehmann, Herbst und Müller, Arbeitsphysiologische Studien I. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 208, S. 189,

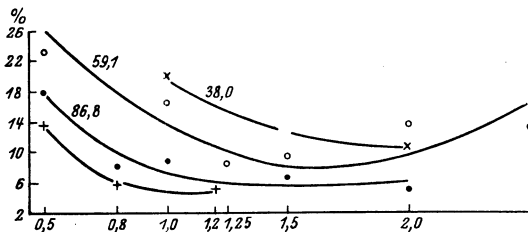


Abb. 25. Abszisse = Belastung (kg); Ordinate:  $e_x$  in Prozent von  $e_a$ ,  $e_x$  Energieverbrauch für die Leerarbeit,  $e_a$  Energieverbrauch für die Gesamtarbeit. Die eingeschriebenen Zahlen bedeuten die Umdrehungsgeschwindigkeit (Umdrehungen pro Minute).

Das Ansteigen des Kraftverbrauchs jenseits des Minimums beruht auf Hinzuziehung von Hilfsmuskulatur; das flachere Absinken als in den Fennschen Versuchen muß dann derart erklärt werden, daß bei Fenn von vornherein der Maximalwert des Leerlaufs auch bei Belastung 0 erreicht wird, während am ganzen Menschen der Leerlaufwert bei wachsender Belastung

zwar auch zunimmt, jedoch geringer als die Zunahme der Last. Gelingt es, bei Belastung 0 maximal zu innervieren, so würde nach Fenn der Energieverbrauch ungefähr gleich hoch bei verschiedenen Arbeitsleistungen sein, dementsprechend bei zunehmender Belastung der Wirkungsgrad rapid steigen. Praktisch läuft die von Atzler und seinen Mitarbeitern gegebene Erklärung: „Bei zunehmender Belastung verteilt sich der Energieverbrauch der Leerbewegung auf eine größere Arbeitsleistung“ auf das gleiche hinaus.

Besonders deutlich geht der Einfluß der von Fenn gefundenen Gesetz-



mäßigkeit aus den Resultaten von Hansen hervor, der direkt den Anteil des Verbrauchs für die Leerarbeit am gesamten Arbeitsverbrauch berechnete und fand, daß bei wachsender Belastung der Anteil für die Leerarbeit einem Minimum zustrebt (vgl. Abb. 25, entnommen Hansen: Untersuchungen über den mechanischen Wirkungsgrad, Skandinavisches Arch. f. Physiol. 1927, S. 101, Abb. 12; Arbeitsleistung: Fahrradergometer).

Die Fehler der Berechnung der Leerarbeit bei Bestimmung des Energieverbrauchs bei Belastung 0 werden vermieden, wenn man nach Benedict und Cathcart (13) den Wirkungsgrad der Muskelsynergien nach folgender Formel berechnet:

$$\eta = \frac{A_2 - A_1}{Q_2 - Q_1};$$

$A_2$  und  $A_1$  bzw.  $Q_2$  und  $Q_1$  sind verschiedene Arbeitsgrößen bzw. verschieden hoher Energieverbrauch bei gleichartigen Arbeitstypen mit verschiedener Belastung. Tatsächlich kann sich der Wert der „Leerlaufsarbeit“, wenn man sehr benachbarte Belastungen wählt, nur wenig ändern, jedoch fallen gerade bei Untersuchungen sehr naheliegender Belastungswerte die natürlichen Fehlerquellen der Versuchsmethodik um so mehr ins Gewicht, so daß nach Hansen unter Umständen eine Vergrößerung des Energieumsatzes um 2% einer Vergrößerung des Leerlaufanteils um 100% gleichkommt. Bei größeren Differenzen der Belastung treten wieder, wenn auch vielleicht in vermindertem Maße, die Veränderungen des Bewegungsablaufs und des theoretischen Leerlaufwertes stärker hervor. Am besten wird man durch Bestimmung mehrerer nicht zu weit auseinanderliegender Belastungswerte zu einem Durchschnittswert des Leerlaufs zu kommen suchen. Man darf allerdings dann nicht annehmen, daß der gefundene Betrag dem Energieaufwand für die Leerbewegung entspricht, es ist vielmehr die Energiedifferenz für die Haltearbeit mit einbegriffen. Der theoretische Anteil des Leerlaufs, wie man ihn auf Grund der Fennschen Versuche sich vorstellen muß, wird auch hierbei nicht erfaßt.

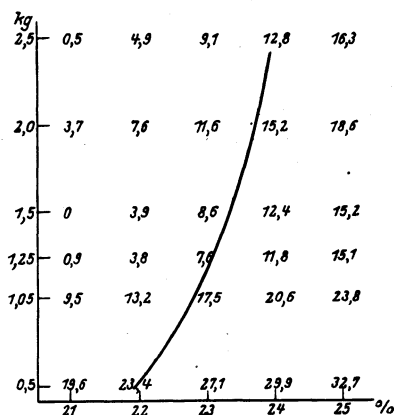


Abb. 26. Sinken des Anteils der Leerarbeit am Gesamtarbeitsverbrauch (in Prozenten ausgedrückt) mit steigendem Wirkungsgrad (Abszisse). (Aus Hansen: l. c.)

Hansen gestaltete die von Benedict und Cathcart angegebene Methode zur direkten Berechnung des Anteils der Leerarbeit ( $x_1$ ) aus; bezeichnet  $x_1$  die „Extraarbeit“,  $n$  die Zahl der Umdrehungen (Fahrradergometer),  $E_1$  und  $E_2$  den  $O_2$ -Verbrauch bei den äußeren Arbeitsleistungen  $a_1$  und  $a_2$ , so ist

$$\frac{n(a_1 + x_1)}{2,060 \cdot E_1} = \frac{n(a_2 + x_1)}{2,060 \cdot E_2},$$

wobei 2,06 das mechanische Äquivalent eines Kubikzentimeters  $O_2$  bedeutet. Hierbei wird angenommen, daß die „Extraarbeit“ mit dem gleichen Wirkungsgrad wie die technische Arbeit vor sich geht.

Der Energieverbrauch pro Pedalumdrehung für die „Extraarbeit“ ist nach Hansen

$$e_x = \frac{E}{n} - \frac{a \cdot 100}{N \cdot 2,06}$$

wobei  $N$  den Wirkungsgrad bezeichnet. Durch Einsatz von verschiedenen Werten für  $N$  ergibt sich der Anteil des Verbrauchs für die „Extraarbeit“ bei den verschiedenen Wirkungsgraden. In Abb. 26 (entnommen Hansen, l. c., Abb. 10, S. 99) ist der zu dem jeweiligen Wirkungsgrad gehörige Prozentanteil von  $e_x$  am Gesamtarbeitsverbrauch für die Geschwindigkeit 59 Umdr./Min. angegeben; er sinkt mit steigendem Wirkungsgrad. (Abb. 26: Abszisse: Wirkungsgrad [Prozent], Ordinate: Belastung [kg].)

Es ist, wie gezeigt wurde, zweifellos nicht richtig, zur Bestimmung des wahren Wirkungsgrades der Muskelmaschine den „Leerlaufwert“ abzuziehen, auch wenn man im weitesten Sinne als Leerlaufwert alle Arbeit auffaßt, die mechanisch nicht zum Ausdruck kommt. Man kann die mit der Belastung steigende willkürliche Innervation, die zwar proportional abhängig von der Belastung ist, nicht als Arbeitsbegriff irgendwie in Rechnung setzen. Gleichwohl sind die besprochenen Resultate, besonders die von Hansen angegebene Berechnungsweise des Anteils dieses komplexen Begriffs, außerordentlich wertvoll; die erhaltenen Werte stellen weniger den Ausdruck eines rein muskulären, sondern eines nervös-muskulären Mechanismus dar, aus dessen Veränderung, wie schon angedeutet wurde, unter Umständen wichtige Schlüsse auf die individuelle Leistungsfähigkeit gezogen werden können. Bei Untersuchungen des optimalen Wirkungsgrades körperlicher, vorzugsweiser industrieller Arbeit muß freilich diese Größe unberücksichtigt bleiben, denn durch ihre Elimination würde man gerade eines der charakteristischsten Merkmale des betreffenden Arbeitselementes entfernen.

## 2. Einfluß der Geschwindigkeit auf den Wirkungsgrad.

Am isolierten Muskel vermindert sich der Wirkungsgrad bei zunehmender Geschwindigkeit infolge des viskösen Widerstandes (Hill). Auch beim ganzen

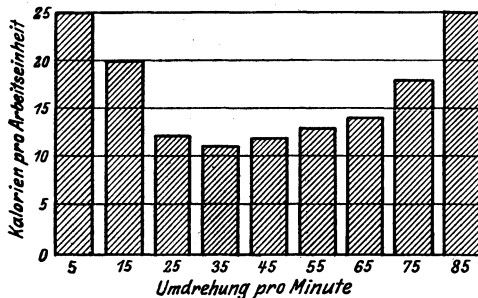


Abb. 27. Calorienverbrauch pro Arbeitseinheit bei wachsender Geschwindigkeit. (Nach Atzler, Herbst, Lehmann und Müller.)

Organismus wird zweifellos dieser Faktor eine wesentliche Rolle spielen, jedoch wirken hier noch andere Verhältnisse mit. Bei großer wie bei kleiner Geschwindigkeit muß eine gewisse Bremsarbeit verrichtet werden, bei großer als Kompensation der kinetischen Energie, bei kleiner als Kompensation der Schwerkraft. Es wird demnach am ganzen Organismus ein Optimum bei mittleren Geschwindigkeiten zu erwarten sein.

Derartige Beobachtungen sind in der einen oder der anderen Richtung von zahlreichen Forschern gemacht worden (Frentzel und Reach, Durig (2), Liljestrand und Stenström, Brezina und Reichel). Besonders instruktiv erhellt der Einfluß der Geschwindigkeit auf den Wirkungsgrad aus Kurven von Atzler, Herbst, Lehmann und Müller (s. Abb. 27, nach einem vom Arbeitsphysiol. Institut Berlin herausgegebenen Diapositiv). Es ist von großem

Interesse, daß nach Hansen bei zunehmender Geschwindigkeit der Energieaufwand für die „Extraarbeit“ linear abnimmt (Abb. 28, entnommen Hansen, l. c., S. 101, Abb. 13; Abszisse: Geschwindigkeit [Pedalumdr./Min.], Ordin.:  $e^x$  in Prozent von  $e_a$ ). Nach Sargent steigt beim Laufen der  $O_2$ -Verbrauch pro Meter Weg mit der 2,8., der  $O_2$ -Verbrauch pro Minute mit der 3,8. Potenz der

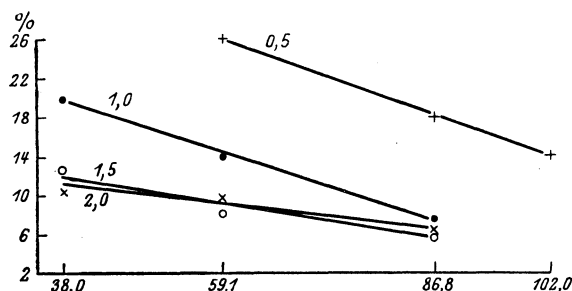


Abb. 28. Abnahme des Energieverbrauchs für die „Extraarbeit“ (Leerbewegung) bei zunehmender Geschwindigkeit (Umdrehungen pro Minute, Abszisse). (Aus Hansen: l. c.)

Geschwindigkeit. Die optimale Geschwindigkeit hinsichtlich des optimalen Wirkungsgrades bei einigen Arbeitselementen ist aus folgender Übersichtstabelle ersichtlich:

Tabelle 79.

Arbeitstyp	Optimale Geschwindigkeit	Untersucher
Gehen . . . . .	50 m pro Minute	Durig
Gehen . . . . .	87,5 Schritt pro Minute	Atzler und Herbst
Gehen . . . . .	105 Schritte pro Minute	Magne
Radfahren (Belastung 2 kg) . . . . .	55 Umdr./Min.	Hansen
Radfahren (Belastung 0,5 kg) . . . . .	70–80 Umdr./Min. (über 70 Umdr./Min. keine Optimalgeschwindigkeit)	Benedict und Cathcart Benedict und Cathcart
Schaufeln . . . . .	17–18 Hübe/Minute	Steffenson und Brown
Hacken . . . . .	25–30 Schläge/Minute	Steffenson und Brown
Feilen . . . . .	70 Bewegungen/Minute	Amar
Schwungradergometer . . . . .	1 Sek./Bewegung	Hill
Hebelergometer . . . . .	80 Vor- und Rückbeweg./Min.	Cathcart, Richardson, Campbell
Rudern . . . . .	36 Schläge/Minute	Henderson u. Haggard
Kurbeln . . . . .	35 Umdr./Minute	Atzler, Lehmann, Herbst und Müller

Die optimale Geschwindigkeit variiert also innerhalb der relativ engen Grenze von 35–87,5 Bewegungen/Minute. Eine Entscheidung, ob die optimale Kontraktionsdauer oder die optimale Kontraktionspause hierfür maßgeblicher ist, kann nicht ohne weiteres gefällt werden. Die Geschwindigkeit bei reiner Steigarbeit (nach Abzug der Horizontalkomponente) ist nach Untersuchungen von Fleisch und von Sigrist ohne Einfluß auf den Wirkungsgrad. Nach übereinstimmenden Angaben bei den verschiedenen Arbeitselementen scheint ein verhältnismäßig großer Spielraum für den günstigsten Wirkungsgrad in der

Nähe der optimalen Geschwindigkeit zu bestehen; erst Veränderungen der Geschwindigkeit erheblicheren Grades in positivem wie negativem Sinne bewirken die gefundene Verminderung des Wirkungsgrades.

### 3. Teilwirkungsgrade.

Atzler und seine Mitarbeiter übertrugen auf die physiologische Technik ein Verfahren zur Bestimmung von Teilwirkungsgraden, welches bei Ingenieuren schon längere Zeit üblich ist. Schreiber (1), dem wir die wertvolle Anregung hierzu verdanken, beschreibt das Verfahren folgendermaßen:

„Wir verfolgen die Energie auf ihrem Wege durch die Maschine und bestimmen überall, wo wir bequem eine Teilung dieses Weges in zwei Strecken vornehmen können, das Verhältnis der durch die Grenze hindurchgehenden Energie zu der an sie herankommenden. Wir nennen es den Wirkungsgrad der Umwandlung an dieser Grenze.“ Als Energieverluststätten einer Kolbendampfmaschine kommen nach Schreiber folgende in Frage:

$$\eta_k = \text{Wirkungsgrad des Kessels} = \frac{\text{Wärmeenergie des erzeugten Dampfes}}{\text{chemische Energie des Brennstoffes}}$$

$\eta$  = theoretischer Wirkungsgrad (Energie auf Grund des zweiten Hauptsatzes),

$\eta_i$  = indizierter Wirkungsgrad (in der Konstruktion der Maschine ist es begründet, ein wie großer Bruchteil der theoretisch möglichen Arbeit gewonnen wird),

$\eta_m$  = mechanischer Wirkungsgrad (Energieverlust durch Abwege, Reibung usw.).

Der Gesamtwirkungsgrad  $\eta_w$  stellt sich dann als ein Produkt der Teilwirkungsgrade dar, also  $\eta_w = \eta_k \cdot \eta \cdot \eta_i \cdot \eta_m$ . Geben wir der Gleichung die allgemeine Form:  $\eta_w = \eta_1 \cdot \eta_2 \cdot \dots \cdot \eta_n$ ; beträgt  $a$  die erstrebte prozentuale Steigerung, so gilt die Gleichung:  $\eta_w \cdot a = [\eta_1 \cdot \eta_2 \cdot \dots \cdot \eta_n] \cdot a$ ; Atzler und Mitarbeiter ziehen hieraus den praktisch außerordentlich bedeutungsvollen Schluß: „Welcher Teilungsgrad um  $a\%$  erhöht wird, um der obigen Gleichung zu genügen, ist rein rechnerisch gleichgültig. Praktisch läßt sich aber die gleiche hohe prozentuale Steigerung an den hohen Teilwirkungsgraden nur schwer oder überhaupt nicht erzielen, während ein niedriger Wirkungsgrad noch um ein Vielfaches seiner Größe vermehrt werden kann.“ Die arbeitsphysiologische Forschung erstrebt demnach vor allem die Verbesserung der niedrigen Teilwirkungsgrade.

Den Energieverlust bei körperlicher Arbeit verteilen Atzler und Mitarbeiter auf 6 Verluststätten, es ist demnach

$$\eta_w = \eta_1 \cdot \eta_2 \cdot \eta_3 \cdot \eta_4 \cdot \eta_5 \cdot \eta_6$$

Hierin bedeutet  $\eta_w$  den Nettowirkungsgrad,

$$\text{also} = \frac{\text{Arbeit}}{\text{Gesamtumsatz bei Arbeit} - \text{Ruheumsatz}}$$

$\eta_1$  = den theoretischen Wirkungsgrad eines fiktiven contractilen Elements =  
die im Muskel entwickelte potentielle Energie  
nach Hill = 0,5;  
die potentielle chemische Energie als Wärme freigemacht

$\eta_2$  entspricht dem Wirkungsgrad, der durch Überwindung des viskösen Widerstandes entsteht und ist nach Atzler auf 0,6 zu veranschlagen, der Wirkungsgrad der Muskelfibrille also  $\eta_1 \cdot \eta_2 = 0,5 \cdot 0,6$ ;

$\eta_3$  entspricht dem Energieverlust bei submaximaler Arbeit durch passive Mitnahme der ruhenden Fibrillen bei der Bewegung der innervierten; bei maximaler Arbeit demnach = 1, bei submaximaler schätzungsweise 0,9;

$\eta_4$  entspricht dem Energieverlust durch Reibung, er wird auch auf 0,9 veranschlagt;

$\eta_5 = x$  entspricht der Verschlechterung durch Stabilisierungs- und Balancierarbeit;

$\eta_6 = y$  entspricht der Verschlechterung durch Mitbewegung körpereigener Last.

Die Wirkungsgrade  $\eta_1$ — $\eta_4$  werden als Konstanten behandelt. Für  $\eta_6$  besitzen wir nach Atzler in dem Energieverbrauch für die Leerbewegung einen Anhaltspunkt. Nach Abzug der Leerbewegung erhalten wir den „Wirkungsgrad der Muskelsynergien“ als

$$\eta'w = \eta_1 \cdot \eta_2 \cdot \eta_3 \cdot \eta_4 \cdot x,$$

demnach ist auch  $x$  zu berechnen. Es ergibt sich hieraus die bedeutungsvolle Tatsache, daß wir die in arbeitsphysiologischer Hinsicht besonders wichtigen Teilwirkungsgrade  $\eta_5$  und  $\eta_6$  einzeln berechnen und auch einzeln angeben können.

Die im vorhergehenden gegebene Deutung „der Leerlaufarbeit“ spielt bei dieser praktischen Fragestellung keine wesentliche Rolle; es ist für diesen Zweck gleichgültig, ob wir den Energieverbrauch für die Leerbewegung gegenüber dem Energieverbrauch bei der Gesamtarbeitsleistung in der Atzlerschen Betrachtungsweise oder als das Verhältnis von den bei der Leerbewegung zu den bei der Gesamtarbeit innervierten Fibrillen betrachten. (Es würde hieraus höchstens eine Korrektur von  $\eta_3$  insofern notwendig werden, als bei der Leerbewegung die Anzahl der passiv mitbewegten Fibrillen eine größere ist. Da  $\eta_3$  jedoch von vorneherein sehr hoch ist, dürfte dieser Fehler praktisch zu vernachlässigen sein.)

Gegen die Berechnung der Teilwirkungsgrade nach Atzler macht Hansen Einwände. Der auf die Leerbewegung kommende Energiebetrag umfaßt bereits einen Anteil der Stabilisierungsarbeit, der bei der Bestimmung von  $\eta_5$  nicht in Rechnung gesetzt wird;  $\eta_5$  wird deshalb nach Ansicht von Hansen zu klein erhalten. Jedoch irrt Hansen hierin scheinbar; da der Wirkungsgrad dem Energieverlust reziprok ist, könnte  $\eta_5$ , wenn bei Atzler der Energiebetrag für die Leerbewegung zu hoch und für die Stabilisierungsarbeit zu gering erhalten wird, nur zu hoch bestimmt werden.

Trotz der theoretischen Einwände erweist sich aber das Atzlersche Verfahren als praktisch außerordentlich wertvoll, denn die sehr großen Unterschiede von  $\eta_5$ , die Atzler und Mitarbeiter bei verschiedenen Arbeitsleistungen, z. B. beim Gewichtheben 0,37 und beim Kurbeln 0,87, erhalten haben, können jedenfalls nur durch verschieden starke Beteiligung der statischen Komponente erklärt werden. Wahrscheinlich ist, wenn man den Einwand Hansens berücksichtigt, der statische Anteil bei der Leerbewegung des Kurbelns geringer als der statische Anteil bei der Leerbewegung des Gewichtshebens; die Unterschiede für  $\eta_5$  müßten demnach bei den beiden Beispielen noch größer werden, als aus den Atzlerschen Berechnungen hervorgeht. Auf Grund der erhaltenen Werte für  $\eta_5$  und  $\eta_6$  wird man also in Zukunft jedenfalls einen angenäherten Anhaltspunkt für die Beteiligung der Bewegungs- und der statischen Komponente erhalten. Es sei hier auf die auf S. 498 angegebene indirekte Bestimmung der statischen Komponente hingewiesen, sie beruht auf dem Vergleich der Restitutionsgeschwindigkeit während und nach beendeter Arbeit. Vergleichende Untersuchungen mit beiden Methoden dürften vielleicht von Interesse sein.

Das umfangreiche Material hat kürzlich von Atzler selbst im Handbuch der Arbeitsphysiologie („Körper und Arbeit“) eine zusammenfassende Darstellung erfahren, so daß auf Einzelheiten hier verzichtet werden kann. Die Resultate, d. h. die optimalen Bedingungen hinsichtlich der Höhe des Energieverbrauchs bei den verschiedenen Variationen eines Arbeitselementes (z. B. beim Gewichtheben Variation von Ausgangshöhe, Endhöhe, Hubstrecke, Belastung;

beim Gehen Variationen von Schrittfrequenz, Schrittlänge, Geschwindigkeit, Belastung usw.) wurden in Kurven und Tabellen niedergelegt. Einige dieser Tabellen seien hier wiedergegeben (Tabellen 80—82, entnommen Atzler, Herbst, Lehmann und Müller, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 208, S. 193 u. 194, Tabellen 2, 3 u. 4). Die eingeklammerten Zahlen stellen den Energieverbrauch bei den jeweilig angegebenen optimalen äußeren Bedingungen dar. In Tabelle 81 fällt für alle rechts der starken Linie stehenden Werte die günstigste Hubhöhe mit der größtmöglichen zusammen. Die Tabellen geben die Möglichkeit, das Gewichtheben unter allen möglichen Variationen unter optimalem Wirkungsgrad erfolgen zu lassen. Bei der Darstellung des Einflusses mehrerer Faktoren hat sich ein von Magne angegebenes Verfahren (räumliches Koordinatensystem) sehr bewährt; es wird auf die Beschreibung bei Atzler (Körper und Arbeit) hingewiesen.

Tabelle 80. Optimales Gewicht in Kilogramm.

Ausgangshöhe cm	Hubhöhe in cm			
	50	100	150	200
0	26 (44,5)	23 (38,8)	21 (36,6)	18 (34,7)
50	22 (37,5)	18 (34,04)	16 (31,9)	—
100	16 (28,17)	15 (29,0)	—	—
150	15 (34,2)	—	—	—

Tabelle 81. Optimale Hubhöhe in Zentimeter.

Gewicht kg	Ausgangshöhe in cm		
	0	50	100
9,15	190 (44,1)	140 (35,3)	50 (31,5)
13,85	180 (35,5)	140 (31,4)	50—100 (29,3)
18,95	180 (34,3)	130 (31,0)	50—100 (29,8)
24,05	175 (35,7)	110 (34,5)	100 (32,5)
28,55	165 (39,1)	110 (38,5)	100 (35,5)

Tabelle 82.  
Optimale Ausgangshöhe.

Gewicht kg	Hubhöhe in cm		
	50	100	150
9,15	120 (28,7)	100 (32,4)	50 (36,1)
13,85	115 (27,7)	100 (29,3)	50 (31,9)
18,95	115 (28,6)	100 (30,0)	50 (31,8)
24,05	102 (33,4)	100 (32,4)	50 (36,1)
28,55	80 (40,3)	100 (35,5)	50 (38,7)

Die in den Tabellen von Atzler und Mitarbeitern enthaltenen Werte beziehen sich zwar alle nur auf eine Versuchsperson und sind, wie Atzler und Mitarbeiter selbst hervorheben, im strengen Sinne auch nur für diese gültig, jedoch

erfährt der Geltungsbereich eine allgemeine Erweiterung durch Beziehung der Optimalmaße auf Körpermaße, auch ergeben sich aus den Untersuchungen allgemeine gültige Gesetzmäßigkeiten, die hier auszugsweise mitgeteilt seien:

Für Dauerleistungen an kontinuierlich sich bewegenden Systemen soll man solche mit relativ großem Trägheitsmoment wählen. Ein Arbeitsprozeß soll so geleitet werden, daß möglichst wenig lebendige Energie vernichtet wird. Der Energieaufwand für die Beibehaltung einer zur Ausführung einer Arbeit notwendigen Stellung ist auf ein Minimum zu beschränken. Statische Arbeit ist nach Möglichkeit auszuschalten. Lasten sollen so getragen werden, daß ihr Schwerpunkt senkrecht über der Unterstützungsfläche des Körpers liegt. Besteht die Möglichkeit, eine Arbeit entweder durch schwächere periphere Muskeln ausführen zu lassen unter Versteifung größerer zentraler Muskelpartien, oder aber diese zentralen Muskeln selbst dynamische Arbeit leisten zu lassen, so ist die letztere Form selbst dann günstiger, wenn dadurch die Leerbewegung wesentlich vergrößert wird.

Viale gelangt in ähnlichen Untersuchungsreihen gleichfalls zu allgemeinen Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich des optimalen Wirkungsgrades, die sich jedoch mit den von Atzler und Mitarbeitern gefundenen zum Teil nicht decken. So sind nach Viale mehr Kontraktionen bei kleinerer Last unökonomischer als wenig Kontraktionen bei größerer Last; die gleiche Last wird ökonomischer mit häufigeren kleineren Bewegungen als bei selteneren und größeren gehoben, ein kleineres Gewicht ökonomischer über eine große Strecke bewegt als umgekehrt, ferner ist es nach Viale vorteilhaft, eine möglichst große Muskelmasse zur Ableistung einer Arbeit heranzuziehen. Die Abweichungen von den Atzlerschen Regeln sind zum Teil vielleicht dadurch zu erklären, daß Viale an anderen Arbeitselementen als Atzler gearbeitet hat, vielleicht spielen auch individuelle Momente mit.

Von Atzler und seinen Mitarbeitern Herbst, Lehmann und Müller sind folgende Arbeitselemente bisher untersucht worden: Gewichtheben, Gehen und Tragen von Lasten, Ziehen und Schieben von Wagen, Kurbeln, verschiedene Arten des Schulterzugs, horizontale Kraftleistungen der Hand (ein- und doppelarmige Zug- und Stoßbewegung). Wenn man berücksichtigt, daß zur Feststellung der optimalen Bedingungen für jedes einzelne Arbeitselement mehrere 100 Respirationsversuche notwendig sind, ganz abgesehen von der oft mühseligen Ausschaltung des Einflusses der Übung, so wird man die Fülle der Arbeit ermessen können, die von Atzler und seinen Mitarbeitern auf diesem Gebiete bisher geleistet worden ist<sup>1</sup>.

#### 4. Abhängigkeit des Wirkungsgrades von äußeren und inneren Faktoren.

Untersuchungen über Veränderungen des Wirkungsgrades der Muskelarbeit durch Veränderung des äußeren Milieus existieren nur wenig, am meisten ist der Einfluß des Höhenklimas untersucht worden; von sämtlichen zahlreichen Untersuchern wird eine Verminderung des Wirkungsgrades zu Anfang des Hochgebirgsaufenthaltes festgestellt (Durig, Zuntz, Loewy, Douglas, Schneider, Viale, Herxheimer u. a.). Bei längerem Aufenthalt tritt wieder eine

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Atzler und Herbst veröffentlichten inzwischen weitere Untersuchungen über die Ökonomie des Lasttragens über eine ebene Strecke, Baader und G. Lehmann über die Ökonomie der Maurerarbeit.

Verbesserung des Wirkungsgrades als Ausdruck der Akklimatisation ein. Die Erscheinungen gehen wahrscheinlich mit den Veränderungen des Restitutionsvermögens und der Sauerstoffausnutzung Hand in Hand.

Tabelle 83.

Arbeit	Optimaler Wirkungsgrad in % „Nettowirkungsgrad“	Autor
Gewichtheben . . . . .	8,4	Atzler, Lehmann, Herbst, Müller
„ . . . . .	14,0	Hanriot und Richet (nach Abzug der Leerbewegung)
Feilen . . . . .	9,4	Amar <sup>1</sup>
Hantelstoßen . . . . .	10,0	Full und Lehmann
Horizontaler Stoß . . . . .	14,0	Lehmann
Horizontale Vorwärts- u. Rückwärtsbewegung (Arm am Schwungradergometer) . . . . .	23,0	Cathcart, Richardson und Campbell
Kurbeln . . . . .	18,0	Speck
„ . . . . .	22,0	Atzler und Mitarbeiter <sup>2</sup>
„ . . . . .	18,0	Lindhard <sup>2</sup>
Radfahren . . . . .	21,6	Benedict und Carpenter <sup>2</sup>
„ . . . . .	30,0	Benedict und Cathcart (nach Abzug des Leerlaufs)
„ . . . . .	28,0	Campbell, Douglas und Hobson
„ . . . . .	27,0	Hansen
Schwungradergometer . . . . .	26,0	Hill
Schwimmen . . . . .	3,0	Lindhard <sup>3</sup> , Liljestrand und Stenström
Rudern . . . . .	25,0	Henderson und Haggard <sup>4</sup>
Gehen . . . . .	23,0	Benedict und Murschhauer <sup>5</sup>
Steigen . . . . .	34,3	Zuntz und Lehmann, Zuntz und Schumburg
„ . . . . .	22,0	Durig und Zuntz
„ . . . . .	23,1	Brezina und Reichel (Bruttowirkungsgrad)
Schieben . . . . .	26,8	Atzler und Herbst <sup>6</sup>
Ziehen . . . . .	24,0	Atzler und Herbst <sup>6</sup>
Ziehen (Hund und Pferd)	29—33	Zuntz

<sup>1</sup> Die Arbeitsgröße beim Feilen bestimmte Amar dadurch, daß in die Feile starke Federn eingebaut wurden, die den in horizontaler und vertikaler Richtung ausgeübten Druck registrierten. Auf diese Weise konnten Kraft-Weg- und Weg-Zeit-Diagramme erhalten werden.

<sup>2</sup> Arbeitsgröße als Reibung am Kroghschen Fahrradergometer bestimmt.

<sup>3</sup> Es wurde die Kraft bestimmt, die erforderlich ist, um die Versuchsperson mit der beim Schwimmen eingehaltenen Geschwindigkeit mittels einer Schnur, in die eine Federwage eingeschaltet war, durch das Wasser zu ziehen. Die Arbeit kann dann berechnet werden als Produkt der Kraft und der Weglänge; allerdings entgeht der Kraftaufwand für die Bewegung der angrenzenden Wasserteile beim Schwimmen der Berechnung.

<sup>4</sup> Bestimmung der Arbeitsgröße analog Anmerkung <sup>3</sup>; die Bewegung der angrenzenden Wasserteile ist als Schätzwert von 25% der bestimmten Arbeitsleistung in Rechnung gesetzt.

<sup>5</sup> Berechnung der Arbeitsleistung als Produkt des Körpergewichts und der Summe der einzelnen Hebungen des Schwerpunktes.

<sup>6</sup> Arbeit bestimmt durch Kraft-Weg- und Weg-Zeit-Diagramme (Einschaltung von Federn und Registrierung des Druckes).



Nach Viale ist bei niedrigen Temperaturen der Wirkungsgrad herabgesetzt. Über Veränderungen des Wirkungsgrades bei Erkrankungen liegen bisher nur Untersuchungen von Kisch vor; beim Basedow werden pro 100 mkg Arbeit 539,2 ccm O<sub>2</sub> verbraucht an Stelle eines normalen Durchschnittsverbrauchs von 268 ccm O<sub>2</sub> (Steigen auf Stiegen); durch Na<sub>2</sub>HP<sub>4</sub> wie durch Insulin wird der schlechte Wirkungsgrad der Muskelarbeit bei Basedowkranken erheblich verbessert, ist aber auch im günstigsten Falle noch 37% schlechter als beim Normalen.

Eine Verschlechterung des Wirkungsgrades tritt vor allem bei Ermüdung ein; der Grund liegt, ebenso wie bei der Verschlechterung des Wirkungsgrades bei Belastung über das Belastungsoptimum hinaus, in dem Hinzutreten von Hilfsmuskelgruppen an Stelle der ermüdeten (Sinken von  $\eta_6$ ). Dieses Moment drückt sich in einer Veränderung des Bewegungsablaufes aus, wie es sehr schön in den von Atzler und Mitarbeitern aufgenommenen Filmen zum Ausdruck kommt. Jedoch spielt vielleicht hier auch noch der Faktor mit, daß zu den ermüdeten Muskeln verstärkte nervöse Impulse gesandt werden, die durch vermehrte M.S.-Bildung, d. h. Verschlechterung des Wirkungsgrades (denn der Arbeitseffekt bleibt ja günstigstenfalls gleich), die Aufrechterhaltung der Arbeitsleistung zu erzwingen suchen. Das Gefühl der subjektiven Anstrengung beruht wahrscheinlich auf der Verstärkung der nervösen Impulse. Nach Untersuchungen von Herbst und Nebuloni steigt bei fortgesetzter Arbeit der O<sub>2</sub>-Verbrauch als Ausdruck der Heranziehung von Hilfsmuskeln natürlicherweise um so rascher an, je höher die Arbeitsleistung/Minute (bei Variation der Belastung) ist. Die Form des Anstiegs ist jedoch bei leichter wie schwerer Arbeit die gleiche; hieraus wird geschlossen, daß bei leichter wie schwerer Arbeit die Hilfsmuskeln in gleicher Weise in Aktion gesetzt werden. Waller findet den Energieverbrauch bei industrieller Beschäftigung am größten bei schlecht genährten und erschöpften Individuen; allerdings handelt es sich hier um Durchschnittswerte, die zudem lediglich durch CO<sub>2</sub>-Bestimmung gewonnen wurden.

Den optimalen Wirkungsgrad bei einer Reihe von Arbeitselementen zeigt die vorhergehende Übersichtstabelle 83.

## IX. Energieverbrauch bei einzelnen Berufen.

Die Schwankungen des Wirkungsgrades bei ein und demselben Arbeitselement können, wie besonders deutlich aus dem großen Material von Atzler und seinen Mitarbeitern hervorgeht, außerordentlich groß sein; z. B. bei der Arbeit des Gewichthebens zwischen 0,031 und 0,08; Bestimmungen des Energieverbrauchs bei bestimmten Berufen können deshalb auch nur, zumal die individuellen Schwankungen hinzukommen, einen angenäherten Durchschnittswert ergeben. Die Werte sind wichtig zur Beurteilung der Aufstellung von Kostmaßen, jedoch muß auch hier der angenäherte Charakter dieser Werte berücksichtigt werden.

Die Mehrzahl derartigen Bestimmungen ist von nordischen und amerikanischen Forschern ausgeführt worden; besonders die Respirationskammer in Helsingfors (über 100 cbm Inhalt), die den gleichzeitigen Aufenthalt mehrerer V.P. gestattet, erwies sich für derartige Bestimmungen sehr geeignet. Auch heute werden derartige, seinerzeit von Johannsson und Tigerstedt inaugurierte Versuche

systematisch fortgesetzt und gern auf alle irgendwie im Augenblick besonders interessierenden Betätigungsarten ausgedehnt; so ist neuerdings in Helsingfors auch der Energieverbrauch beim Ping-Pong-Spiel und bei den modernen Schritttänzen einer Untersuchung unterzogen worden. Da sich aus diesen Untersuchungen wenig allgemein physiologische Anregungen ergeben, begnügen wir uns mit einer nach Tabellen von Atzler und von Tigerstedt zusammengestellten Übersichtstabelle 84 u. 85 betr. den Energieverbrauch bei einigen Berufen und Beschäftigungsarten. Diese Tabellen sind gewonnen auf Grund von Untersuchungen von Tigerstedt, Wolpert, Hämaleinen, Koraen, Benedict und anderen.

Tabelle 84.

Beruf	Calorien/Stunde (nach Abzug des Ruheumsatzes)
Schneider . . . . .	45,0
Schreiber . . . . .	49,1
Lithograph (sitzend) . . . . .	52,7
Zeichner (stehend) . . . . .	73,1
Buchbinder . . . . .	81,5
Mechaniker . . . . .	92,3
Schuhmacher . . . . .	77—122
Metallarbeiter . . . . .	137—145
Maler . . . . .	143—146
Schreiner . . . . .	116—164
Holzsäger . . . . .	370—406
Handnäherin . . . . .	4— 33,4
Maschinennäherin . . . . .	24— 49,6
Aufwartefrau . . . . .	81—157
Waschfrau . . . . .	124—214

Tabelle 85.

Beschäftigung	Zunahme gegenüber dem Ruheumsatz in %
Stilles Lesen mit Tischstütze . . . . .	28,9
Stilles Lesen ohne Tischstütze . . . . .	42,2
Lautes Lesen mit Tischstütze . . . . .	47,8
Maschinenrechnen . . . . .	63,3
Physiologische Versuche am Froschschenkel . .	70,0
Physiologische Versuche am Froschschenkel . .	95,6

### Energieverbrauch bei geistiger Arbeit.

Der Energieverbrauch bei geistiger Beschäftigung ist gering; Speck findet keinen wesentlichen Einfluß von geistiger Arbeit auf die Höhe des Umsatzes (Steigerungen von 8—10%); dieser Befund wurde von Loewy und Johannsson und von Benedict und Carpenter (14) bestätigt. Auch Kestner und Knipping wie Ilzhöfer finden nur geringe Erhöhungen, etwas stärkere Chlopin, Wolschinsky und Jakowenko (Steigerungen des O<sub>2</sub>-Verbrauchs bis 18,6%)

beim Lösen mathematischer Aufgaben). Die Ventilations- und damit die CO<sub>2</sub>-Ausscheidung scheint meist etwas mehr gesteigert zu sein. Nach Knipping findet die Mehrausscheidung der CO<sub>2</sub> bei verminderter Atmung statt; jedoch erfolgten seine Untersuchungen an geschlossenem System (Benedict-Apparat), an welchem die Bestimmung der Ventilationsgröße nicht einwandfrei ist (s. S. 405).

Jedenfalls ist die Höhe des Energieverbrauchs kein Maßstab für die Beanspruchung des Organismus durch geistige Arbeit. Aus den Versuchen von Winterstein am isolierten Froschrückenmark geht aber hervor, daß oxydative Prozesse, die nur als Ausdruck einer Tätigkeit angesprochen werden können (durch elektrische Reizung gesteigert, durch Narkose gehemmt), für die Funktion des Zentralnervensystems charakteristisch sind. Es finden während geistiger Tätigkeit wahrscheinlich auf engem Raum sehr lebhaft Oxydationen statt, die aber im Gesamtverbrauch des Organismus zurücktreten.

### X. Statische Arbeit; Tonus.

Bei statischer Arbeit steht der Eintritt der Ermüdung in einem Mißverhältnis zu der Steigerung des Energieverbrauchs. So beträgt nach Werten von Atzler und Mitarbeitern bei doppelarmigem Halten eines Gewichtes von 6000 g die maximale Dauer der Arbeitsleistung nur 1 Minute, entsprechend einer Umsatzsteigerung von 228%, während bei Bewegungsarbeit Arbeitstypen von mehr als 1000% Umsatzsteigerung wesentlich längere Zeit ausgehalten werden können. Da die Zahl der innervierten Fibrillen und damit die Höhe des Umsatzes mit der Belastung wächst, ist auch bei Haltearbeit eine Proportionalität zwischen Energieumsatz und Belastung zu erwarten. Ein Optimum braucht hier, auf Grund der Fennschen Versuche, nicht notwendigerweise erwartet zu werden, denn die Versuche von Fenn beziehen sich lediglich auf isotonische Arbeitsleistung; zudem spielt hier noch der schwer absehbare Faktor der Sperrung eine Rolle (s. S. 543). Es scheint allerdings nach den Werten von Atzler, Herbst, Lehmann und Müller auch beim Halten von Gewichten zu einem Optimum (Energieverbrauch pro Kilogramm) bei einem Gewicht von 4000 g zu kommen, besonders wenn man die unwahrscheinlichen Werte bei dem Halten eines 8860 g Gewichtes, bei denen der Arbeitsverbrauch gleich oder sogar geringer ist wie beim Halten eines 6000 g Gewichtes, ausschaltet. Die von Atzler erhaltenen (hier verkürzt wiedergegebenen und für das Gewicht von 8860 g korrigierten) Werte sind in Tabelle 86 zusammengestellt:

Tabelle 86.

Gewicht in den beiden Händen	Dauer der statischen Arbeits- leistung in Minuten	Arbeitsumsatz minus Ruheumsatz im Stehen (Durchschnittswerte)	Anzahl der Versuche	Durchschnittliche Steigerung gegenüber Ruheumsatz in %	Calorien Gewicht
—	8,0	286	5	23	—
2000	4,0	917	1	70	4,58
4000	1,75	1352	2	91	3,40
6000	1,0	2824	2	228	4,72
8860	0,66	4273 (3477)	4	(286)	4,82

In diesen Versuchen ist der Umsatz für die Herstellung und Beibehaltung des Kontraktionszustandes mit enthalten. Johannsson und Koraen beobachteten unter den gleichen Versuchsbedingungen ein proportionales Ansteigen des Gewichts und des Umsatzes; Chauveau und Tissot, Bornstein und Pöher bei ausschließlicher Berücksichtigung des Energieverbrauchs für die Beibehaltung des Kontraktionszustandes ein stärkeres Ansteigen des Umsatzes als der Belastung. Aus den Versuchen von G. Lehmann (s. Abb. 30) geht hervor, daß die bei mittleren Gewichten bestehende Proportionalität bei Überschreitung eines Grenzwertes aufhört, indem von dort an der Umsatz stärker steigt als die Belastung; die Erklärung wäre hier, wie bei Bewegungsarbeit, in dem stärkeren Heranziehen von Hilfsmuskulatur zu suchen. Auch läßt sich beim Halten großer Gewichte Tremor usw. schwer vermeiden.

Die Aufrechterhaltung einer bestimmten Körperstellung kann vorzugsweise als statische Arbeit betrachtet werden. Auch hier ist der Energieverbrauch im Verhältnis zu der durch die Körperstellung bedingten Anstrengung geringfügig. Beim Stehen speziell wies Simonson (2) nach, daß die ermüdende Wirkung keinesfalls auf den erhöhten Umsatz, sondern auf einer durch relative Anämie der Muskeln bedingten Restitutionshemmung und zum Teil auch auf einer durch relative Anämie des Gehirns bedingten Koordinationsstörung beruht. Die Koordinationsstörung wirkt sekundär im Sinne einer Verschlechterung des Wirkungsgrades bei Ausführung einer bestimmten Standardarbeit (Gewicht-heben). Je nach Art des Stehens kann der Umsatz sehr verschieden gesteigert sein, bei straffem militärischen Stehen gibt Katzenstein Steigerungswerte von 23%, bei schlaffem Stehen nur von 1,2%, also innerhalb der Fehlergrenze der Methodik an; besonders wertvoll sind die Untersuchungen von Liljestränd und Stenström, die beim schlaffen Stehen einen Übungsfaktor feststellten; sie fanden gegenüber dem Sitzen zunächst ein Plus von 11%, später 8,5%, schließlich keine Steigerung mehr. Auch Benedict und Murschhauser fanden gleichen Verbrauch beim Stehen in schlaffer Haltung und Liegen, Wildburg fand ebenfalls beim Stehen in schlaffer Haltung gegenüber dem Liegen keinen höheren Energieverbrauch. Atzler und Mitarbeiter finden eine durchschnittliche Steigerung beim Stehen gegenüber dem Liegen von 11,4%, Simonson Steigerungen von 0,8—5,76%; bei längerem Stehen steigt der Energieverbrauch etwas an, was auf die erwähnte Koordinationsstörung zurückgeführt werden muß. Beim Sitzen fanden Atzler und Mitarbeiter eine durchschnittliche Steigerung von 4%, beim Kauern in Hockerstellung mit verschränkten Armen 8,5%, beim Bücken vorwärts mit hängenden Armen 55%.

Beim Stehen tritt, worauf schon hingewiesen wurde, eine beträchtliche Ventilationssteigerung auf, beruhend auf einer durch relative Anämie des Gehirns veranlaßten Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums. Es ließ sich nachweisen, daß der Mehrverbrauch beim Stehen etwas über den auf Rechnung der vermehrten Atemarbeit zu setzenden O<sub>2</sub>-Verbrauch hinausging. Es besteht jedoch die sehr auffallende Tatsache, daß in vielen Fällen das schlaffe Stehen keinen meßbaren Mehrverbrauch gegenüber dem Liegen aufweist. Nun wird ja beim Stehen wie überhaupt bei statischer Arbeit keine Arbeit im physikalischen Sinne geleistet; ein Mehrverbrauch ist also nach physikalischen Gesetzmäßigkeiten nicht notwendigerweise zu erwarten. Die Haltearbeit besteht in einer Kompensation der Schwerkraft; die Kompensation erfolgt zwar zumeist durch

einen energieverbrauchenden Mechanismus, die durch Nervimpulse aufrechterhaltene Kontraktionskraft; doch steht der hypothetischen Annahme anders arbeitender Mechanismen, die natürlich ebenfalls nervös reguliert sein können, nichts im Wege. Die Diskussion über physikalische Eigenschaften derartiger Mechanismen fällt aus dem Rahmen dieser Zusammenstellung; auch die Erörterung der Frage, durch welche nervösen Impulse die derartigen Mechanismen (Tonussubstrat) kontrolliert werden, kann an dieser Stelle nicht erfolgen; es sei auf die Zusammenstellung von Rießer hingewiesen. Uns interessiert hier vor allem der Nachweis von Mechanismen, die statische Arbeit ohne Energieverbrauch zu leisten vermögen. Es sei darauf hingewiesen, daß vom Standpunkt der Physiologie des Muskeltonus aus das Fehlen des Energieverbrauchs nicht das einzige charakteristische Merkmal des tonischen Zustandes ist.

Für den glatten Muskel von Wirbellosen (Muscheln) ist durch Bethe und Parnas das Vorhandensein eines ohne Energieverbrauch funktionierenden Haltemechanismus (Sperrung) nachgewiesen worden. Für den Warmblüter ist der Nachweis eines derartigen Sperrmechanismus schwierig. Zuerst ist an die sehr auffallende Tatsache zu denken, daß bei vielen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Parkinson, Katatonie, auch bei Hypnose) die betreffenden Personen in der Lage sind, stundenlang Körperstellungen innezuhalten, die jeden Gesunden in kürzester Zeit ermüden würden. Die Ermüdung besteht aber in einer Rückwirkung der M.S.-Anhäufung und zentraler Stoffwechselforgänge auf die corticale Sphäre; einen indirekten Beweis hierfür bilden die Versuche von Hill, Long und Lupton mit der Einatmung O<sub>2</sub>-reicher Luftgemische (s. S. 504). Es läßt sich also denken, daß die peripheren Vorgänge im Muskel die gleichen sind und nur die Empfindlichkeit gegen die Anhäufung der Ermüdungssubstanzen geändert.

Diese Frage könnte durch Messung des Energieverbrauchs bei derartigen Kranken und Hypnotisierten entschieden werden. Es ist aber zu bedenken, daß schon normalerweise die Steigerungen des Energieverbrauchs bei statischer Arbeit verhältnismäßig gering sind; diese Fragestellung läuft aber auf den Nachweis hinaus, daß bei den betreffenden Kranken die statische Arbeit unter noch geringerem Energieverbrauch erfolgt als bei Normalen. Diese Versuchsanordnung stellt demnach an die Genauigkeit große Ansprüche, die gerade hier besonders schwer innezuhalten sind. Immerhin müssen Fehler der Methodik und Versuchsanordnung eher im Sinne einer Stoffwechselsteigerung liegen, so daß negativen Resultaten doch ein gewisser Wert zuerkannt werden muß.

So fand Grafe bei den verschiedensten Tonusanomalien beim Menschen (Spasmen bei Pyramidenenerkrankungen, tetanischer Starre ohne Krämpfe, Encephalitis lethargica usw.) überall dort, wo motorische Unruhe vermieden wurde, normale Werte der Verbrennungen; auch bei hypnotischer Starre tritt keine merkliche Stoffwechselsteigerung ein, während bei entsprechend willkürlichen Kontraktionen die Umsatzsteigerung 50% betrug (Grafe und Traumann). Beim Halten größerer Gewichte ist nach Schill dagegen auch bei Katatonie der Stoffwechsel gesteigert. Grafe und Schürer fanden beim Meerschweinchen bei Starre der hinteren Extremitäten durch Injektion von Tetanustoxin keine Steigerung des Umsatzes. Geßler und Hansen konnten die Grafeschen Befunde am Menschen in keiner Weise bestätigen. Auch die Resultate an Tieren sind widerspruchsvoll. Bei Katzen in Enthirnungsstarre

fand Roaf keine Stoffwechselsteigerung, während Dusser de Barenne eine solche von 23% angibt, welche in einer Rangordnung mit der beim straffen militärischen Stehen gefundenen liegt. Mansfeld und Lukasz finden bei curarisierten Hunden nach Entnervung der hinteren Extremitäten ein deutliches Absinken der Oxydationen bis zu 20%, während Nakamura sowohl nach Sympathicus-

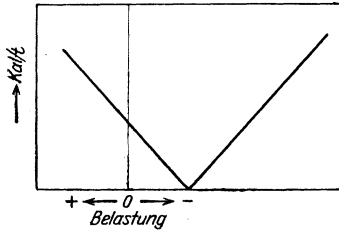


Abb. 29. Theoretischer Verlauf des Energieverbrauchs beim Halten von Gewichten unter der Annahme des Nichtvorhandenseins eines Sperrmechanismus.

(Aus G. Lehmann: Pflügers Arch., Bd. 216.)

wie durch Novocainisierung die starren Hinterglieder zur Erschlaffung brachte und ein starkes Absinken des  $O_2$ -Verbrauchs der betreffenden Muskeln (im Blut nach Barcroft bestimmt) feststellte.

Die bisher an Kranken und an Tieren mit Tonusanomalien vorgenommenen Untersuchungen sind demnach so widerspruchsvoll, daß eine Entscheidung, ob auch am Warmblüter ein ohne Energieverbrauch funktionierender Haltemechanismus existiert, nicht gefällt werden kann.

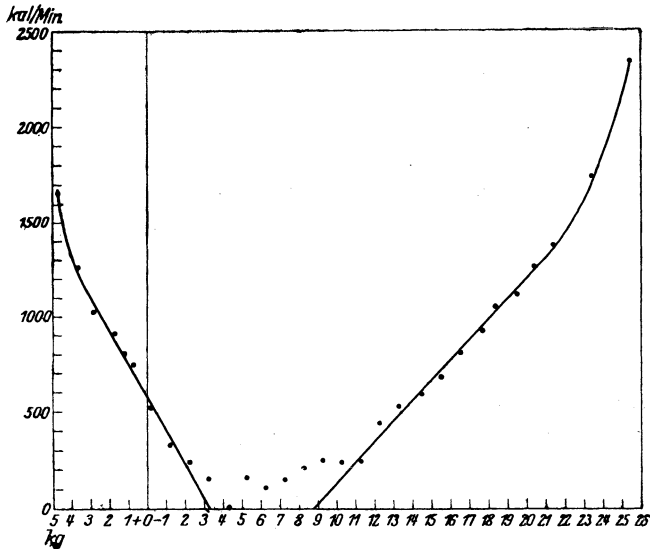


Abb. 30. Tatsächlicher Verlauf des Energieverbrauchs beim Halten von Gewichten bei variierender Belastung.

(Aus G. Lehmann: Pflügers Arch., Bd. 216.)

Von einer anderen Seite faßte G. Lehmann das Problem an. Er ging von der Annahme aus, daß eine geringere Last fast ausschließlich durch die Sperrung gehalten wird, die einen gewissen absoluten Betrag nicht übersteigt, und daß bei hinzutretender wachsender Belastung der tetanische energieverbrauchende Anteil immer größer wird. Da die Gliedmaßen eine eigene Schwere besitzen, die möglicherweise den absoluten Anteil der Sperrung überschreitet, wurde

die Versuchsanordnung derart getroffen, daß das Bein sowohl nach unten wie oben ziehenden Belastungen ausgesetzt wurde, denen gegenüber die horizontale Lage innegehalten werden mußte.

Wenn wir das an der horizontal gehaltenen Extremität nach oben ziehende Gewicht vergrößern, so müssen wir schließlich zu einem Punkt kommen, bei welchem das Gewicht der Extremität ausbalanciert ist; an diesem Punkte müßte der Arbeitsumsatz, wenn ein Sperrmechanismus nicht vorhanden ist, = 0 sein. Bei weiterer Vergrößerung des Gewichtes tritt wieder statische Arbeitsleistung in entgegengesetzter Richtung ein und der Energieumsatz muß wieder ansteigen. Denken wir uns die Kurven der statischen Arbeitsleistung beim Herunterdrücken (als — in Abb. 29) und beim Halten von Gewichten (als + in Abb. 29) in ein Koordinatensystem eingezeichnet (Abszisse : Belastung, Ordinate : Cal/Zeit, Abb. 29, entnommen G. Lehmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 216, Abb. 2, S. 355. 1927), so müssen sich, wenn kein Sperrmechanismus vorhanden ist, die beiden Kurven in einem Punkte, welcher dem Zustand des Gleichgewichts entspricht, schneiden. Schneiden die beiden Kurven die Abszisse dagegen in zwei Punkten, so folgt hieraus das Vorhandensein einer Sperrung, deren absolute Größe aus den Abständen der beiden Punkte auf der Abszisse berechnet werden kann. G. Lehmann fand nun, daß tatsächlich die Abszisse in zwei Punkten geschnitten wird (s. Abb. 30, entnommen G. Lehmann, l. c., Abb. 4, S. 358); es wird die statische Arbeit beim Halten des Beines derart geleistet, als ob eine Last von 2 kg am Hebelarm von 82 cm ohne Energieverbrauch gehalten würde. Die Größe der absoluten Sperrung berechnet Lehmann zu 8% der absoluten Muskelkraft, also zu 0,48 kg.

## XI. Physiologie der Übung.

In den einzelnen Abschnitten dieser Zusammenstellung wurde bereits wiederholt auf die Physiologie der Übung eingegangen, jedoch läßt das allgemeine Interesse dieses speziellen Forschungsgebietes eine kurze zusammenfassende Darstellung als gerechtfertigt erscheinen.

Als Übung bezeichnen wir einen „durch Üben“, d. h. durch wiederholte und langsame Anforderung erreichten Zustand höherer Leistungsfähigkeit. Da jedes funktionierende Organ der Übung fähig ist, ist an dem Endeffekt, der erhöhten Leistungsfähigkeit, auch eine Vielheit von Vorgängen beteiligt, die einzeln zu besprechen sind.

### 1. Übung des zentralen Nervensystems.

Von der Zuntz'schen Schule wurde die von späteren Untersuchern vielfach bestätigte Tatsache gefunden, daß mit fortschreitender Übung der Energieverbrauch pro Einheit geleisteter Arbeit ständig absinkt; man hat dies auf die sich allmählich verbessernde Koordination im Sinne einer Einsparung von Muskularbeit gedeutet. Daß diese Deutung richtig ist, geht besonders aus Filmen hervor, die von Ascher aufgenommen wurden. Abb. 31, die von Ascher und Brieger aus einem ihrer Filme gewonnen wurde, zeigt den Unterschied der Bewegung des Handgelenks eines geübten und ungeübten Schreiners (Hammerschlag). Die einzelnen Punkte bezeichnen die Bewegung in Zeiteinheiten; man sieht die sparsamere und regelmäßigere Bewegung des Geübten,

der die gleiche Arbeit um 8 Zeiteinheiten, d. h. um 40% eher beendet hat. Die Verbesserung des Wirkungsgrades ist durchaus verschieden bei den verschiedenen Arbeitselementen, sie kann über 30% betragen. Im allgemeinen ist die mögliche Steigerung des Wirkungsgrades bei einfachen, primitiven Bewegungen geringer als bei komplizierten. Auch die Dauer der Übung hinsichtlich des Erreichens des maximalen Wirkungsgrades ist bei verschiedenen Arbeitselementen verschieden (ganz abgesehen von den persönlichen Unterschieden), beim Gewichtheben etwa 5 Wochen, beim Stoßen und Ziehen 3 Wochen (Atzler und Mitarbeiter), bei industriellen Beschäftigungsarbeiten einige Monate (Feilen, Schmieden usw.). Es ist vielleicht von Interesse, daß im praktischen Betriebe beim „Anlernen“ die Werkmeister aus ihrer Erfahrung heraus auf Einsparung überflüssiger Körperbewegungen achten. Die Wirkungen verschiedener Bewegungstypen bei gleichartiger oder ähnlicher Arbeitsleistung auf die Verbesserung des Wirkungsgrades geht aus den Untersuchungen von Atzler, Herbst, Lehmann und Müller hervor:

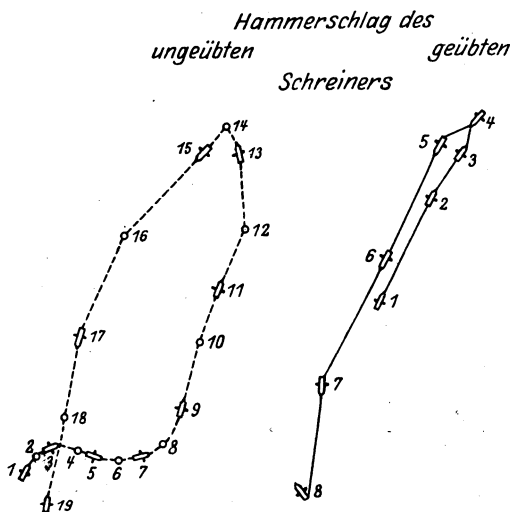


Abb. 31. (Gezeichnet nach einem Diapositiv von Ascher und Brieger.)

24,05 kg machten kein neues Training für diese Gewichte erforderlich. Bei der nächsten Variation (Ausgangshöhe 0 cm, Endhöhe 100 cm), also einer Kombination der erstgenannten Bewegungstypen, war kein neues Training erforderlich; der ähnliche Bewegungsablauf ließ die vor 3 Wochen erworbene Übung für die erste Stellung (Ausgangshöhe 0, Hubhöhe 50 cm) nicht verloren gehen. Dagegen war bei dem unähnlicheren Bewegungstyp von der Ausgangshöhe 100 und Hubstrecke 150 cm ein neues Training von 10 Tagen erforderlich.

Der Bewegungsablauf spielt also bei der Übung eine viel wesentlichere Rolle als die Belastung, bei welcher die Einübung erfolgt.

Es handelt sich bei der Verbesserung des Wirkungsgrades durch die Übung im eigentlichen Sinne gar nicht um muskuläre Vorgänge, sondern die Verminderung des Energieumsatzes ist lediglich die Folge einer Koordinations-schulung, also der Ausdruck zentral-nervöser Vorgänge. Die Einsparung überflüssiger Muskelarbeit muß zur Senkung der M.S.-Bildung und Verminderung der M.S.-Anhäufung führen und demgemäß im Sinne einer Verzögerung der Ermüdung und damit einer Leistungssteigerung wirken. Da die Verbesserung des Wirkungsgrades die bestbekannte Wirkung der Übung darstellte, neigte man zu einer übertriebenen Wertung dieses Vorganges. Zweifellos ist die

Beim Gewichtheben (Gewicht 2,8 kg, Hubhöhe 50 cm, Ausgangshöhe 0 cm) war bis zum Erreichen des maximalen Wirkungsgrades eine Übungsdauer von 5 Wochen erforderlich. Bei höherer Belastung war dann schon nach 3 Tagen ein konstanter Minimalwert des Energieumsatzes erreicht, und eine weitere Steigerung des Gewichts auf 13,8 und sogar auf 28,55 kg erforderte keine neue Übungszeit mehr. Bei Variation der Arbeitsbedingungen (Gewicht 9,15 kg, Ausgangshöhe 50 cm, Endhöhe 100 cm, Hubstrecke 50 cm) war nur eine Übungszeit von 6 Tagen nötig, Steigerung des Gewichts auf 13,85 oder



Verbesserung der Koordination nicht imstande, in vielen, vielleicht den meisten Fällen, die durch Üben erzielten Leistungssteigerungen zu erklären; bei relativ einfachen Bewegungsformen, bei welchen Koordinationsschulung keine große Rolle spielen kann (Gewichtheben, Raddrehen), sind Leistungssteigerungen bis zu 700%<sub>0</sub> erzielt worden. Simonson und Rießler konnten aber auch den direkten Nachweis führen, daß die verbesserte Koordination ein zwar wichtiges, aber durchaus nicht unbedingt notwendiges Korrelat des Übungszustandes darstellt.

## 2. Verbesserung des Erholungsvermögens.

Simonson und Rießler (4) führten die Arbeit des 10—12maligen Hebens eines 12,5 kg Gewichts 18 Monate hindurch fast täglich aus; bei einer Steigerung der Arbeitsleistung mußte die bestehende Gewöhnung an die Arbeitsform die Zunahme der Geschicklichkeit als dominierende Erscheinung der Übung ausschließen. Es wurde das Training, bei welchem das Erholungsvermögen als Restitutionskonstante (Rk.) bestimmt wurde, zweimal täglich steigend von 30 bis zuletzt 60 Hebungen durch 4 Wochen ausgeführt. Tabelle 87 zeigt das Ansteigen der Restitutionskonstanten bei gleichbleibendem Arbeitsverbrauch (also auch gleichbleibendem Wirkungsgrad).

Tabelle 87.

Versuchs- person	Datum	Arbeitsverbrauch spez. Arb.-Cal.	Cal. A	Cal. t	Rk
E. S.	11. 6. 26	12 134	6714	2526	0,33
	15. 6. 26	9 740	5031	1662	0,37
	18. 6. 26	10 484	5295	1623	0,39
	21. 6. 26	10 647	5513	1628	0,41
	24. 6. 26	10 601	4835	1376	0,42
	14. 7. 26	10 389	5513	1082	0,54
O. R.	10. 6. 26	9 370	5736	2024	0,35
	14. 6. 26	10 423	6348	2298	0,34
	19. 6. 26	(11 129)	7449	1578	0,52
	23. 6. 26	9 038	5352	1182	0,50
	29. 6. 26	8 516	4872	1482	0,50
	1. 7. 26	9 539	—	—	—
F. R.	12. 6. 26	8 915	4551	1242	0,43
	14. 6. 26	10 658	5079	756	0,63
	23. 6. 26	8 758	4098	456	0,73

Eine bessere Koordination als Faktor geringerer Ermüdbarkeit kann also bei dieser Versuchsanordnung ausgeschlossen werden<sup>1</sup>.

Die nachgewiesene Verbesserung der Restitution ist die Bestätigung einer von Rießler geäußerten Hypothese. Rießler wies auf den Parallelismus zwischen der Übung und der Gewöhnung an Gifte hin. Genau wie bei der Giftgewöhnung

<sup>1</sup> Anmerkung während der Revision: Liebenow, bei Herxheimer arbeitend, konnte auch bei schwerer Arbeit (Treppenlauf) ein Ansteigen des Erholungsvermögens während des Trainings beobachten.

durch häufig wiederholte und langsam gesteigerte Zufuhr allmählich eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen das Gift eintritt, so wird bei wiederholter Steigerung des „Ermüdungsgiftes“, der M.S., der Organismus hiergegen weniger empfindlich; und genau wie bei der Unempfindlichkeit gegen Gifte in vielen Fällen die Vorgänge der Giftbeseitigung und -zerstörung an Intensität ständig zunehmen, so besteht die Übung in einer Gewöhnung an die M.S. durch allmähliche Steigerung der Intensität ihrer Beseitigung, d. h. durch das Anwachsen der oxydativen Restitution, des Erholungsvermögens. Die experimentelle Bestätigung dieser Hypothese reiht die Übung ein in das Heer der als Abwehrevorgänge gekennzeichneten allgemeinen biologischen Grundreaktionen.

### 3. Verbesserung der Ausnutzung des mit der Ventilation herangeführten Sauerstoffs.

Das Untersuchungsmaterial ist bereits auf S. 521 besprochen, worauf hier hingewiesen wird. Die Verbesserung der O<sub>2</sub>-Ausnutzung läuft nicht unbedingt parallel der Verbesserung des Erholungsvermögens, vielmehr handelt es sich hier um einen sich auf längere Zeit hin erstreckenden Übungsvorgang. So war bei der kleineren, 18 Monate hindurch ausgeführten Arbeitsleistung von 10 bis 12 Hebungen des 12,5 kg Gewichts, als weder eine Verbesserung der Koordination noch des Restitutionsvermögens mehr eintrat, doch noch eine fortschreitende Verbesserung der O<sub>2</sub>-Verwertung nachweisbar (s. Tabelle 75, S. 521). Dies spricht dafür, daß es nicht dieselben Vorgänge sind, die der verbesserten Restitution und der verbesserten O<sub>2</sub>-Verwertung zugrunde liegen. Die Übung ist demnach gekennzeichnet durch Verbesserung des gesamten Oxydationsvermögens, sowohl hinsichtlich einer vermehrten Oxydationsgeschwindigkeit als hinsichtlich der Möglichkeit, die Oxydationen bei geringerem O<sub>2</sub>-Angebot zu vollführen. Wahrscheinlich handelt es sich um cellüäre Vorgänge; wieweit eine Blutgefäßwirkung mitbeteiligt ist, kann noch nicht entschieden werden. Die bessere O<sub>2</sub>-Verwertung ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Arbeit jedesmal einen relativ anaeroben Zustand des Muskels bedingt, der seinerseits den Anreiz bildet zu einer Steigerung des cellüären Oxydationsvermögens im eben diskutierten Sinne. Auf die Ähnlichkeit mit der Gewöhnung an den Hochgebirgsaufenthalt ist bereits hingewiesen.

### 4. Verbesserung des Kohlensäureausscheidungsvermögens.

Trotz Herabsetzung des Ventilationsvolumens ist die Ausscheidung der CO<sub>2</sub> in der Zeiteinheit während der Übung gesteigert [Simonson (5)]; in Tabelle 88 sind die Versuche vor und nach der Übung angeführt, bei denen die durch die Arbeit verursachte Mehrausscheidung an CO<sub>2</sub> gegenüber dem Ruheniveau (in der Tabelle 88 als Gesamt-CO<sub>2</sub>-Arbeit bezeichnet) annähernd gleich groß ist. Zum Vergleich gelangen die Mengen, die 3 bzw. 9 Minuten nach Beendigung der Arbeit noch nicht ausgeschieden sind und in der Tabelle als CO<sub>2</sub>-Rückstand bezeichnet werden (in Analogie zu der Bezeichnung „Erholungs-rückstand“ für das Sauerstoffdefizit nach Beendigung der Arbeit). Aus der Tabelle 88 geht hervor, daß bei allen Versuchspersonen nach Eintritt der Übung der CO<sub>2</sub>-Rückstand 3 bzw. 9 Minuten nach beendeter Arbeit deutlich abnimmt, d. h. die Hauptmenge der CO<sub>2</sub> in zunehmendem Maße während der Arbeit selbst oder in der ersten Erholungsphase ausgeschieden wird. Daß die vermehrte

CO<sub>2</sub>-Ausscheidung von Bedeutung für die körperliche Leistungsfähigkeit ist, folgt aus Versuchen von Clark-Kennedy, Bradbrooke und Oven, die bei Einatmung von 5%iger CO<sub>2</sub> Herabsetzung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung sowie Verminderung der Oxydationsgeschwindigkeit und Erniedrigung des maximalen O<sub>2</sub>-Defizits um 10% beobachteten.

Tabelle 88. Große Arbeitsleistung.

Versuchsperson	Datum		CO <sub>2</sub> -Rückstand (ccm) nach		Gesamt-CO <sub>2</sub> -Arbeit (ccm)
			3 Min.	9 Min.	
			nach Beendigung der Arbeit		
O. R.	10. 6. 26	Vor Übung	517	115	2383
	23. 6. 26	Nach Übung	402	24	2069
	1. 7. 26	Nach Übung	384	—	2238
E. S.	15. 6. 26	Vor Übung	478	44	2333
	24. 6. 26	Nach Übung	348	—	2139
	14. 7. 26	Nach Übung	288	—	2042
F. R.	12. 6. 26	Vor Übung	468	20	2156
	23. 6. 26	Nach Übung	186	—	2009

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 762, „Tabelle 9“.)

Auf die Verbesserung der CO<sub>2</sub>-Ausscheidung wie auf die Verbesserung der O<sub>2</sub>-Ausnutzung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Herabsetzung der Ventilation während der Übung zurückzuführen.

Tabelle 89.

Datum	E.S. (kleine Arbeitsleistung) R. Q. Periode	
	I.	II.
21. 5. 26	0,88	0,90
25. 5. 26	0,80	0,85
26. 5. 26	0,80	0,82
31. 5. 26	0,93	0,83
1. 6. 26	0,97	0,82
3. 6. 26	0,93	0,78
4. 6. 26	0,85	0,71
5. 6. 26	0,90	0,74

(Entnommen Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 766, „Tabelle 12“.)

Da sowohl das CO<sub>2</sub>-Ausscheidungsvermögen wie die Erholungsgeschwindigkeit gesteigert ist, braucht eine Änderung des Ganges des R. Q. während Arbeit und Erholung durch die Übung an sich nicht einzutreten; eine Verschiebung des Höhepunktes des R. Q. kann sich vielmehr nur dann zeigen, wenn die Änderung beider Vorgänge nicht gleich intensiv ist. Die Versuchsanordnung von Simonson war auf diese spezielle Fragestellung nicht zugeschnitten und dementsprechend nicht günstig, immerhin konnte bei 2 Versuchspersonen eine Verschiebung des Höhepunktes des R. Q. von der ersten Erholungsperiode in die eigentliche Arbeitsperiode nachgewiesen werden (s. Tabelle 89). Der

negative Ausfall an der 3. Versuchsperson spricht nicht dagegen, daß anscheinend während der Übung der Höhepunkt des R. Q. nach kürzeren Zeitabschnitten erreicht wird. Aus diesem Befunde geht hervor, daß bei der Übung das CO<sub>2</sub>-Ausscheidungsvermögen intensiver steigt als die Oxydationsgeschwindigkeit.

### 5. Erhöhung der Alkalireserve.

Herxheimer, Wissing und Wolff (3) verglichen gut trainierte Versuchspersonen mit untrainierten und fanden bei den trainierten höhere Durchschnittswerte der Alkalireserve. Diesem Befunde kommt ein großes Interesse zu, denn es ist leicht einzusehen, daß eine Erhöhung der Alkalireserve die Möglichkeit schafft, größere Mengen von M.S. zu puffern und hierdurch die Arbeitsfähigkeit der Muskeln zu verbessern. Bei kurz dauernden Maximalleistungen kann sicher hierdurch eine erhöhte Leistungsfähigkeit zustande kommen. Die Verbesserung der Leistungsfähigkeit kann aber nur eine vorübergehende sein, da sie mit einer gesteigerten Anhäufung der M.S. im Blute verbunden ist. Eine völlige Wiederherstellung der muskulären Arbeitsfähigkeit tritt erst nach restloser Beseitigung der M.S. ein; die Erhöhung der Alkalireserve des Blutes fordert also geradezu eine gesteigerte oxydative Beseitigung, wenn es nicht zu einer für fortdauernde Leistung schädlichen M.S.-Anhäufung im Blute kommen soll. Die Beseitigung der M.S. stellt jedenfalls die weit wirksamere Maßnahme des Organismus zur Herabsetzung der Ermüdbarkeit dar als eine bloße Neutralisation.

### 6. Andere Vorgänge bei der Übung.

Gegenüber den eben besprochenen Prozessen kommt den anderen Vorgängen bei der Übung eine untergeordnete Bedeutung zu. Von theoretischem Interesse ist die Steigerung des G.U. während des Trainings (Benedict und Smith, Ilzhöfer, Herxheimer), die wahrscheinlich eine Folge des verbesserten Erholungsvermögens ist. Auf diesen Gegenstand ist auf S. 443 ausführlich eingegangen.

Dem durch Üben bedingten Wachstum der Muskelmasse hat man hinsichtlich der durch Übung erzielten Leistungssteigerung eine geringe Rolle zugeschrieben. Ähnlich wie die Verbesserung der Koordination stellt auch die Zunahme der Muskelmasse kein unbedingt notwendiges Korrelat der Übung dar, und selbst in den extremsten Fällen ist sie nicht vergleichbar mit den erheblichen Leistungssteigerungen, die durch Üben erzielt werden können.

Auch der von Schneider und Harven gefundenen Vermehrung der Erythrocyten und des Hb.-Gehaltes beim Training kommt eine untergeordnete praktische Bedeutung zu. Gewiß ist bei größeren Arbeitsleistungen die Verbesserung der Ausnutzung des mit der Ventilation herangeführten O<sub>2</sub> teilweise auf den Anstieg der Erythrocyten zurückzuführen, jedoch ist eine verbesserte O<sub>2</sub>-Ausnutzung auch bei Arbeitsleistungen nachweisbar, die ein viel zu geringes Ausmaß für den Körper bedeuten, als daß eine eintretende Vermehrung der roten Blutkörperchen wahrscheinlich wäre. Vielleicht ist die Vermehrung der Erythrocyten auch auf den wiederholten Reiz der durch die Arbeit gesetzten Anoxybiose zurückzuführen. Auch hier ergeben sich interessante Analogien zum Verhalten im Hochgebirge.

Als wesentlichster Vorgang beim Training muß wohl die Verbesserung des Erholungsvermögens angesehen werden, es folgen Verbesserung der O<sub>2</sub>-Ausnutzung und CO<sub>2</sub>-Ausscheidung, Verbesserung der Koordination, Vermehrung der Alkalireserve, Zunahme der Muskelmasse, Zunahme des Hb-Gehalts und der Erythrocyten.

## F. Pharmakologie des Energieumsatzes.

Pharmakologische Untersuchungen am Energieumsatz beanspruchen in zwei Richtungen grundsätzliches Interesse; einmal kann es gelingen, durch Pharmaka, deren Wirkungsweise durch andersartige Versuche bekannt ist, physiologische Grundlagen des Energieumsatzes aufzuklären; ferner beanspruchen einige Pharmaka wegen der Häufigkeit ihrer Anwendung eigenes Interesse, ganz abgesehen von körpereigenen Substanzen, deren Untersuchung eher physiologische als rein pharmakologische Fragestellungen berührt.

Die große Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen erstreckten sich lediglich auf die Beobachtung des Ruheumsatzes. Der Ruheumsatz stellt die Summe vieler Teilvorgänge dar, deshalb kann aus einer Veränderung des Ruheumsatzes nicht ohne weiteres gesagt werden, welcher Teilvorgang beeinflusst wird; für die Analyse des Wirkungsmechanismus eines Pharmakons bietet demnach die Untersuchung des G.U. allein wenig Anhaltspunkte.

Daß im allgemeinen kleine Dosen erregen, größere lähmend wirken, ist eine in großen Zügen geltende Erfahrungstatsache (auf die Hugo Schulz zuerst hinwies), die teilweise auch für die Beeinflussung des Energieumsatzes gilt (cf. die Versuche von Hildebrandt mit chronischer P- und As-Vergiftung an Ratten); besondere physiologisch wertvolle Schlüsse können nur dann aus der positiven oder negativen Beeinflussung des G.U. gezogen werden, wenn die Art der Veränderung des Organismus durch das Pharmakon ganz unzweifelhaft feststeht. So wird z. B. sicher die Einverleibung größerer Mengen von Säure das Säurebasengleichgewicht nach der sauren Seite verschieben und die Verminderung des G.U. bei Zufuhr von HCl kann mit großer Sicherheit auf die Acidosis zurückgeführt werden. Hieraus wie aus der umgekehrten Wirkung der Alkalizufuhr läßt sich dann der allgemein physiologisch sehr bedeutungsvolle Schluß ziehen, daß bei Acidosis die Oxydationen herabgesetzt, bei Alkalosis gesteigert sind. Über die diesbezüglichen Versuche und Arbeiten ist auf S. 441 berichtet worden. In ähnlicher Weise gestatten die Untersuchungen über CO-Einatmung allgemeine Schlüsse über die Abhängigkeit der Oxydationen von der O<sub>2</sub>-Zufuhr; auch über diese Versuche ist an früherer Stelle (s. S. 423) berichtet worden.

Die große Mehrzahl der untersuchten Substanzen beansprucht aber weniger allgemeines Interesse, soweit sich die Untersuchung allein auf den Ruheumsatz beschränkt. Bei der geringen Umsatzsteigerung, die z. B. Coffein verursacht (Higgins und Means), ist es völlig unklar, worauf die Wirkung zurückzuführen ist, ob auf vermehrte Nierenarbeit, Atemarbeit, allgemeine Zellwirkung, Zirkulationswirkung usw. Weder für pharmakologische noch für physiologische Untersuchungen ergeben sich hieraus besondere Gesichtspunkte. Zudem ist die Anzahl der in therapeutischen Dosen wirksamen Substanzen sehr gering; Boothby und Rowntree untersuchten die Wirkung von Acetyl-Salicylsäure, Barbitol, Benzylbenzoat, Coffein, Codein, Corp. luteum-Extrakt, Diacetyl-

morphin, Morphin, Ovarialextrakt, Pilocarpin, Kaliumjodid, Pyramidon, Natrium cacodyl., Radiumwasser, Natriumnitrit, Natriumsalicylicum, Hypophysenextrakt, Strychninsulfat und Theobromin und konnten bei keiner dieser Substanzen eine Beeinflussung des Ruheumsatzes feststellen.

Die Vorgänge bei körperlicher Arbeit sind dagegen viel weitgehender geklärt, und durch Einbeziehung der Untersuchung des Arbeitsstoffwechsels gelingt es, zu einem sehr viel tieferen Aufschluß über den Wirkungstyp eingeführter Substanzen zu kommen. Besonders die Untersuchung des Restitutionsvermögens hat auch ein praktisches Interesse: Gelingt es, durch eingeführte Substanzen im Zustande völliger Übung das Erholungsvermögen zu verbessern, so ist hiermit die prinzipielle Möglichkeit einer länger dauernden Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Pharmaka bewiesen.

Simonson (7) wählte zu den ersten orientierenden Versuchen auf diesem Gebiete Alkohol und Thyreoidin. Aus Untersuchungen von Verzar, Lee und Salant und Lee und Levine, von Okagawa und von Scarborough (Literatur s. bei Rießler und Simonson, Pharmakologie der Muskeln, im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin: Julius Springer 1925) am isolierten Muskel und am Durchströmungspräparat geht die günstige Wirkung des Alkohols auf den ermüdenden und ermüdeten Muskel hervor (Steigerung der Arbeitsleistung bis zu 50% in Ermüdungsreihen); und zwar war die günstige Wirkung nur bei geringer Alkoholkonzentration zu beobachten. Es wurden

Tabelle 90.

Ver- suchs- person	Datum	Cal. A	Cal. t	RK	Bemerkungen
E. S.	18. 6. 26	5295	1623	0,39	Normal
	21. 6. 26	5513	1628	0,41	„
	24. 6. 26	4835	1376	0,42	„
	14. 7. 26	5513	1082	0,54	„
	25. 6. 26	3309	486	0,64	3 ccm Alkohol
	28. 6. 26	2921	396	0,67	3 „ „
	2. 7. 26	4077	756	0,57	4 „ „
	O. R.	19. 6. 26	7449	1578	0,52
23. 6. 26		5352	1182	0,50	„
29. 6. 26		4872	1092	0,50	„
24. 6. 26		4596	756	0,60	6 ccm Alkohol
25. 6. 26		4719	1122	0,48	6 „ „
28. 6. 26		3816	726	0,55	5 „ „
2. 7. 26		4851	786	0,61	5 „ „ (in einer Portion 30 Minuten vor dem Versuchsbeginn genommen)
F. R.		14. 6. 26	5079	756	0,64
	23. 6. 26	4098	456	0,73	„
	5. 7. 26	3522	516	0,64	„
	26. 6. 26	3324	(100)	1,17	4 ccm Alkohol
	9. 7. 26	3762	(100)	1,21	5 „ „

(Entnommen Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 120, S. 263, „Tabelle 1“.)

daher sehr geringe Dosen von Alkohol (4—6 ccm) gewählt. Tabelle 90 zeigt die Rk. der 3 Versuchspersonen im Normalzustande und unter Alkohol; bis auf einen herausfallenden Versuch (O. R. 25. 6.) verursachte die Zufuhr von Alkohol eine ansteigende Erholungsgeschwindigkeit. Die günstige Wirkung des Alkohols bei Erschöpfungszuständen nach schwerer körperlicher Arbeit findet hier zum Teil ihre Erklärung. Wahrscheinlich handelt es sich bei der restitutionsfördernden Wirkung des Alkohols um einen komplexen Vorgang. Die bekannte Erweiterung der peripheren Blutgefäße hat sehr wahrscheinlich Anteil an der Restitutionsförderung. Auch die Steigerung der Ventilation unter Alkohol muß im Sinne der Erhöhung des Restitutionsvermögens liegen. Bei allen Versuchspersonen war die Steigerung der Arbeits-K.V.Q.  $\left( \frac{\text{Arbeitsvent.} - \text{Ruheventil.}}{\text{Arbeitsumsatz} - \text{Ruheumsatz}} \right)$  gegenüber dem Ruhe-K.V.Q.  $\left( \frac{\text{Ruheventil. (ccm)}}{\text{G.U. (cal.)}} \right)$  höher als normalerweise (s. Tabelle 91).

Tabelle 91.

Versuchsperson	Steigerung des Arbeits-K.V.Q. in % des Ruhe-K.V.Q. (Durchschnittswerte)	
	normal	Alkohol
E. S.	26,62	63,79
O. R.	11,32	32,68
F. R.	31,78	36,95

Da jedoch am isolierten Muskel, wo Kreislauf und Ventilationswirkung als restitutionsändernde Faktoren fortfallen, die erholfördernde Wirkung des Alkohols nachweisbar ist, kann wohl auch am ganzen Organismus eine direkte Einwirkung des Alkohols auf das celluläre Oxydationsvermögen angenommen werden.

Die Wirkung des Alkohols auf den Energieumsatz bei äußerer Arbeit ist Gegenstand eingehender Untersuchungen von Durig gewesen; Durig stellte einen ungünstigen Einfluß (Verschlechterung des Wirkungsgrades) fest. Dieser Befund steht zu den ergographischen Untersuchungen von Lombard, v. Frey, Joteyko u. a., die eine günstige Wirkung auf den ermüdeten Muskel beobachteten, und zu den erwähnten Versuchen am isolierten Muskel insofern im Widerspruch, als man sich schwer vorstellen kann, daß eine lang anhaltende Herabsetzung der Ermüdbarkeit bei gesteigertem Arbeitsverbrauch stattfinden kann. Da die günstige Wirkung des Alkohols auf die Ermüdbarkeit nur bei kleiner Dosierung vorhanden ist, liegt die Vermutung nahe, daß die von Durig angewandte Dosis von 30—40 ccm absoluten Alkohols zu hoch lag. In der Tat geht aus den Versuchen von Simonsen bei der geringen Dosierung von 4—6 ccm eine günstige Wirkung des Alkohols auf den Wirkungsgrad hervor und zwar eine durchschnittliche Erniedrigung des Arbeitsverbrauchs um 8—25% (s. Tab. 92).

Eine Erklärung dieser Tatsache ist auf verschiedene Weise möglich. Die Verschlechterung des Wirkungsgrades bei großer Dosierung ist auf die Koordinationsstörung zurückzuführen. Eine Veränderung der Ausführungsart der Arbeit ist aber auch bei kleiner Dosierung möglich; daß hierdurch ein geringerer Arbeitsverbrauch erzielt werden kann, erscheint nicht ausgeschlossen.

Tabelle 92.

Ver- suchs- person	Arbeitsverbr. normal Mittelwerte	Anzahl der Ver- suche	Arbeitsverbr. Alkohol Mittelwerte	Anzahl der Ver- suche	
E. S.	4002	9	3237	8	Kleine Arbeitsleistung
E. S.	10170	6	8692	3	Große Arbeitsleistung
O. R.	9377	5	8779	4	„ „
F. R.	9208	4	8524	2	„ „

Eine Veränderung der Ausführungsart der Arbeit unter Alkohol in kleinen Dosen ließ sich tatsächlich an 2 Versuchspersonen nachweisen. Es wurde (s. S. 498) die Differenz des tatsächlich gefundenen Erholungsrückstandes und des unter Annahme, daß die Bewegung ohne Einfluß auf die Restitution wäre, berechneten Erholungsrückstandes gebildet. Die Größe der Differenz ist individuell einigermaßen konstant und bildet einen Ausdruck des Einflusses der Bewegung als solcher auf die Restitution; eine Veränderung des Bewegungsablaufes muß dann eine Veränderung der Differenz herbeiführen. Eine Vergrößerung der Differenz spricht für das Zurücktreten, eine Verringerung für das Hervortreten der statischen Komponente. Bei einer Versuchsperson war die Differenz unter Alkohol erhöht, bei einer anderen vermindert, bei der dritten unverändert, aber gerade bei dieser war die Herabsetzung des Arbeitsverbrauchs am ausgesprochensten. Auf die veränderte Ausführungsart läßt sich die günstige Wirkung des Alkohols daher wohl nur zum geringen Teil zurückführen; wahrscheinlicher ist die Herabsetzung des Arbeitsverbrauchs eine Folge der Restitutionsverbesserung; es wird hierbei durch Einschränkung der M.S-Anhäufung die Arbeitsfähigkeit des Muskels verbessert, d. h. zur Erreichung gleicher Reizstärke ist ein geringerer Erregungsumsatz erforderlich. Vielleicht ist in dieser Hinsicht auch der Befund von Wels (2) bedeutungsvoll, der bei geringer Alkoholkonzentration im Gegensatz zu hoher die Empfindlichkeit von Eiweißkörpern gegenüber der Veränderung der cH gesteigert fand.

Aus den Versuchen von Durig geht hervor, daß bei körperlicher Arbeit Alkohol an Stelle anderer Nahrungsmittel zur Arbeit verwertet werden kann. Dieser Befund wurde neuerdings in exakter Weise von Krummacher bestätigt.

Der Ruheumsatz war in den Versuchen von Simonson um 5—15% gesteigert, und zwar lief die Erhöhung des G.U. gleichsinnig mit der Erhöhung des Restitutionsvermögens. Auch bei Verabreichung von Thyreoidin konnte die gleiche Beobachtung wiederholt werden: Parallelität zwischen der Erhöhung der Restitutionsgeschwindigkeit und der Erhöhung des G.U. Auch bei Thyreoidin ist der Arbeitsverbrauch um 12—15% herabgesetzt, wahrscheinlich auch auf die Verbesserung der Restitution zurückzuführen. Auch die Ventilation wird durch Thyreoidin, ähnlich wie durch Alkohol, gesteigert, und zwar beträgt die Steigerung des Arbeits-K.V.Q. bei der einen Versuchsperson 59,6% statt des Normalwertes von 11,32% und bei der anderen 65,96% statt des Normalwertes von 26,62%. Die beobachtete Parallelität zwischen der Höhe des G.U. und des Erholungsvermögens unter Alkohol und Thyreoidin, zugleich ergänzt durch Beobachtungen von Benedict und Smith, Herxheimer, Wissing und



Wolff und besonders von Ilzhöfer über die Höhe des G.U. im Training veranlaßte Rießer und Simonson zur Aufstellung einer Arbeitshypothese, nach welcher eine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Höhe des G.U. und dem individuellen Erholungsvermögen besteht; auf diese Hypothese ist auf S. 444 ausführlich eingegangen, sie erwies sich bei Analyse der chronischen Schwefelvergiftung als wertvoll.

Die Veränderungen des Umsatzes und der Ventilation bei chronischer Schwefelvergiftung ist aus Abb. 32 (entnommen Simonson und Richter, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 116, Abb. 4, S. 286) ersichtlich. An den beiden anderen Versuchspersonen wurden völlig analoge Wirkungen

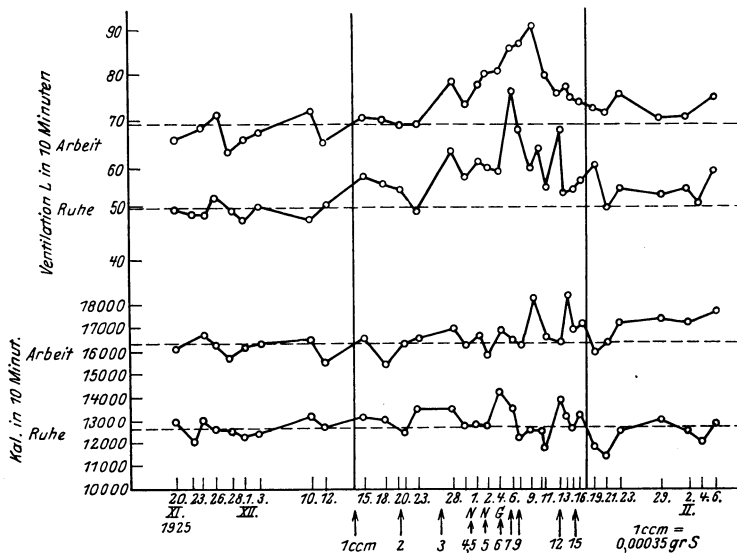


Abb. 32. Umsatz und Ventilation bei Ruhe und Arbeit während chronischer S-Vergiftung.

beobachtet. Bei allmählich ansteigender Dosierung (von 1 ccm Tinctura sulf. täglich bis 15 ccm täglich, 1 ccm = 0,00035 g Sulfur) tritt nach 2—3 Wochen eine erhebliche Steigerung der Ventilationsgröße bei Ruhe und bei Arbeit, eine geringere des Umsatzes bei Ruhe und Arbeit ein. Es zeigt sich hierbei ein gewisser Einfluß der Dosierung: bei Steigerung der täglichen Dosis erfolgt jedesmal ein Anstieg, bei Beibehaltung der Tagesdosis für mehrere Tage ein Absinken des G.U. Die maximalen Ventilationssteigerungen fallen nicht mit den maximalen Umsatzsteigerungen zusammen. Der auf die Arbeit entfallende Mehrverbrauch ist während der Schwefelwirkung durchschnittlich gesteigert, zum Teil eine Folge von Koordinationsstörungen, z. T. vielleicht auch auf die verschlechterte Restitution zurückzuführen. Die Ventilationssteigerung unter der chronischen Schwefelvergiftung ging bei einer Versuchsperson mit Zunahme der Frequenz und Abnahme der Atemtiefe einher, bei den beiden anderen waren die einzelnen Atemzüge unregelmäßiger als normalerweise, erinnern sogar etwas an den Cheyne-Stokesschen Atemtyp [s. Abb. 22, S. 517, entnommen Simonson und Richter (6), Abb. 2a, S. 282].

Vor allem ließ sich aber auf dem Höhepunkte der chronischen S-Vergiftung eine bedeutende Herabsetzung des Restitutionsvermögens feststellen. Abb. 15

[entnommen Simonson (8), Abb. 3] zeigt, bei Darstellung des Erholungsvermögens als Restitutionskoeffizienten, bei allen Versuchspersonen eine Erniedrigung desselben während der S-Vergiftung. Da unter Schwefelwirkung die Ventilation sogar vermehrt, ein Anhaltspunkt für eine Zirkulationswirkung nicht vorhanden war, muß der Angriffspunkt des S bzw.  $H_2S$  — denn Umwandlung des S in  $H_2S$  ist sehr wahrscheinlich anzunehmen — in der Zelle liegen. Tatsächlich ist von Negelein auch der positive Nachweis geführt worden, daß die Atmung isolierter Zellen durch  $H_2S$  ebenso intensiv wie durch HCN unterdrückt wird.

Das subjektive Befinden während der chronischen S-Vergiftung war erheblich beeinträchtigt, die Symptome erinnerten an das Bild der akuten  $H_2S$ -Vergiftung; besonders charakteristisch waren fahles Aussehen, anfallsweise Schwächezustände, verbunden mit Kopfschmerzen, Dyspnoe, Schwindel; bei einer Versuchsperson traten auch Koordinationsstörungen auf.

Unter der chronischen S-Vergiftung wird der G.U., d. h. der Umfang der Oxydationen gesteigert, das Erholungsvermögen dagegen herabgesetzt. Es tritt also unter der Wirkung des  $H_2S$  eine Störung der normalen Koppelung zwischen G.U. und Erholungsvermögen, zwischen M.S-Bildung und Oxydation ein, und es ist verständlich, daß die hierdurch bedingte Anhäufung unvollständig abgebauter Stoffwechselprodukte zu Schädigungen führen muß, wie sie im subjektiven Befinden bei der chronischen Schwefelvergiftung deutlich zum Ausdruck kamen. Für die wesentliche Wirkung der chronischen  $H_2S$ -Vergiftung wird daher die Störung der normalen Beziehung zwischen G.U. und Restitutionsvermögen angesehen. Vielleicht kann es sich als fruchtbar erweisen, in der pathologischen Physiologie, besonders hinsichtlich der gewerblichen Vergiftungen, das Bild einer Restitutionshemmung zu berücksichtigen.

### Literatur.

#### Zusammenfassende Darstellungen.

- Atwater: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 3, S. 497. 1904.  
 Atzler: *Arbeitsphysiologie. Jahresber. über d. ges. Physiol.* 1924. S. 251.  
 — *Handb. d. Arbeitsphysiol. („Körper und Arbeit“)*. Leipzig 1927. (Mit Beiträgen von Atzler, du Bois-Reymond, Durig, Joachimoglu, Lehmann, Herbst, Peter, Reichel, Rießer.)  
 Bainbridge: *The physiology of muscul. Exercise* London 1923.  
 Benedict: *Handb. d. biol. Arbeitsmethoden (Abderhalden)*. 1924. Abt. 4, Teil 10, S. 415.  
 — und Carpenter: *Food ingestion and energy transformation*. Washington 1918.  
 — und Talbot: *Metabol. and growth from birth to puberty*. Washington 1912.  
 Durig: *Energiewechsel. Jahresber. über d. ges. Physiol.* 1922. S. 184 und 1924. S. 234.  
 — *Ermüdung*. Atzler: *Körper und Arbeit*. Leipzig 1927.  
 Geelmuyden: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 27, S. 1. 1925.  
 Grafe: *Handb. d. biol. Arbeitsmethoden (Abderhalden)*. 1924. Abt. 4, Teil 10, S. 309.  
 — *Spezifisch-dynamische Wirkung*. *Handb. d. Biochemie (Oppenheimer)*. Bd. 6, S. 609. 1926.  
 — *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 21, II. 1923.  
 Hansen: *Untersuchungen über den mechanischen Wirkungsgrad bei Muskelarbeit*. *Skand. Arch. f. Physiol.* 1927. S. 1.  
 Hill und Long: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24, S. 43. 1925.  
 Jaquet: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 2, S. 457. 1903.  
 Klein und Steuber: *Die gasanalytischen Methoden des dynamischen Stoffwechsels*. Leipzig 1925.

- Lavoisier: Oevres de, Paris 1862.
- Lehmann, G.: Allgemeine Energetik. Handb. d. Biochemie (Oppenheimer). Bd. 6, S. 564. 1925.
- Liljestrand: Handb. d. normalen u. pathologischen Physiologie. Bd. 2, S. 190. Berlin 1925.
- Loewy, A. (1): Respiratorischer Gaswechsel. Handb. d. Biochemie (Oppenheimer). Bd. 6, S. 255. 1925.
- (2): Tabul. Biolog. Bd. 3. 1926.
- (3): Physiologie des Höhenklimas. Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie. Bd. 8. 1926.
- (4): Respiration und Zirkulation. Berlin 1895.
- Müller, Fr.: Handb. d. biol. Arbeitsmethoden (Abderhalden). 1923. Abt. 4, Teil 10.
- Müller, Fr.: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Berlin 1902.
- Tigerstedt: Energiewechsel. Handb. d. Biochemie (Oppenheimer). Bd. 6, S. 514. 1925.
- Voit: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 6, S. 1. 1881 (ältere Literatur!).
- Zuntz, N. (Loewy): Betrachtungen über die Beziehungen zwischen Nährstoffen und Leistungen des Körpers. Handb. d. Biochemie (Oppenheimer). Bd. 6, S. 411. 1926.

#### Einzelabhandlungen.

- Abderhalden: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 195, S. 487. 1922.
- Abelin: (1) Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 2, S. 2221.
- (2) Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 1. 1922.
- (3) Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 273. 1923.
- (4) Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 536. 1924.
- (5) Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 108. 1924.
- (6) Biochem. Zeitschr. Bd. 175, S. 274. 1926.
- (7) Biochem. Zeitschr. Bd. 138, S. 161. 1923.
- D'Almeida: (1) Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 22, p. 12. 1924.
- Fialho et Silva: (2) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 95, p. 956 et 1016. 1926.
- (3) Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 18, p. 713. 1920.
- (4) Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 18, p. 958. 1920.
- Amar: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 62. 1913 et Tome 79. 1915.
- Andersen: Biochem. Zeitschr. Bd. 130, S. 143. 1922.
- Arnoldi und Leschke: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 92, S. 364. 1921.
- Aronson und Sachs: Allgemeine Fieberlehre. Berlin 1906.
- Ascher und Brieger: Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Berlin 1926. Bd. 22, S. 67.
- Aschner und Porges (1): Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 200. 1912.
- (2): Berlin. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 53, S. 772.
- Asher und Mitarbeiter (1): Biochem. Zeitschr. Bd. 98, S. 41. 1919.
- (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 101, S. 237. 1920.
- (3): Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 1. 1920.
- und Takahashi (4): Biochem. Zeitschr. Bd. 145, S. 130. 1924.
- und Nakayama (5): Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 491. 1924.
- Aszódi (1): Biochem. Zeitschr. Bd. 152, S. 456. 1924.
- (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 162, S. 128. 1925.
- Athanasiu und Gradinescu: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 149. 1909.
- — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 152, S. 187. 1913.
- Atkinson and Lusk: Journ. of biol. chem. Vol. 36, p. 421. 1918.
- Atwater und Benedict: Carn. inst. publ. Wash. 1905.
- Atzler und Herbst (1): Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 137. 1923.
- — (2): Biochem. Zeitschr. Bd. 131, S. 20. 1922.
- — (2a): Arbeitsphysiologie. Bd. 1, S. 54. 1928.
- Herbst und Lehmann (3a): Biochem. Zeitschr. Bd. 143, S. 10. 1923.
- — — und Müller (3b): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 208, S. 184. 1925.
- — (4): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 291. 1927.
- und Lehmann (5): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 463. 1922.
- — (6): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 206. 1922.

- Aub, Forman und Bright: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 61, p. 349. 1922.  
 — and Taylor (2): *Endocrinology.* Vol. 6, p. 225. 1922.  
 — (3): *Journ. of the Americ. med. assoc.* Vol. 79, p. 95. 1922.  
 Baader und Lehmann: *Arbeitsphysiologie.* Bd. 1, S. 40. 1928.  
 Bainbridge: *Quart. journ. of med.* Vol. 6, p. 82. 1912.  
 Bang: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 74, S. 278. 1916.  
 Bar, Himwich und Green: *Journ. of biol. chem.* Vol. 55, p. 525. 1923.  
 Barcroft and Dixon: *Journ. of physiol.* Vol. 35, p. 182. 1910.  
 — *Phil. Transact. Ser. B.* Vol. 211, p. 351. 1923.  
 Benedict and Crofts (1): *Americ. journ. of physiol.* Vol. 74, p. 369. 1925.  
 — and Slack (2): *Carn. inst. publ. Wash.* Vol. 155. 1911.  
 — (3): *Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.).* Vol. 10, p. 495. 1924.  
 — (4): *New York med. journ. a. med. record.* Vol. 115, p. 249. 1922.  
 — und Harris (5): s. Harris und Benedict.  
 — and Homans (6): *Journ. of med. research.* Vol. 25, p. 409. 1912.  
 — — (7): *Americ. journ. of physiol.* Vol. 28, p. 29. 1911.  
 — and Smith (8): *Journ. of biol. chem.* Vol. 20. 1915.  
 — Hendry and Baker (9): *Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.).* Vol. 7, Nr. 1. 1921.  
 — (10): *Journ. of biol. chem.* Vol. 20. 1915.  
 — (11): *Carn. inst. publ.* Vol. 203. 1915.  
 — and Emmes (12): *Americ. journ. of physiol.* Vol. 30, p. 197. 1912.  
 — and Cathcart (13): *Muscul. work. Carn. inst. publ. Wash.* 1913.  
 — and Carpenter (14): *Carn. inst. publ.* Vol. 208 a. 209. 1909.  
 — and Murschhauser (15): *Carn. inst. publ.* Vol. 231. 1915.  
 (Den größten Teil seiner zahlreichen Arbeiten hat Benedict in seinen großen Zusammenfassungen mit Carpenter und Talbot s. S. 554 besprochen, auf die hier bezüglich weiterer Literatur verwiesen wird.)  
 Bergmann: *Wärmeökonomie der Tiere.* Göttingen 1848.  
 Bernstein und Falta (1): *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* Bd. 15, S. 86. 1914.  
 — — (2): *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 125, S. 233. 1918.  
 Berthelot: *Chaleur animale.* Paris 1899.  
 Bertschi: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 106, S. 37. 1920.  
 Bethe: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 142, S. 294. 1911.  
 Bickel, Löwy, Wohlgemuth und Schweitzer: *Loewy, Veröff. d. Zentralst. f. Baln.* Bd. 3, S. 1.  
 Bidder und Schmidt: *Verdauung und Stoffwechsel.* 1852.  
 Bing: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 113, S. 210. 1921.  
 Blobelt: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 172, S. 451. 1926.  
 Blunt and Dye: *Journ. of biol. chem.* Vol. 47, p. 69. 1921.  
 Bock: *Respiratorischer Stoffwechsel während der CO-Vergiftung.* Kopenhagen 1895.  
 Bohr und Hasselbalch: *Skand. Arch. f. Physiol.* Bd. 14, S. 398. 1903.  
 Boothby and Rowntree (1): *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.* Vol. 22, p. 99. 1923.  
 — and Sandiford (2): *Americ. journ. of physiol.* Vol. 51, p. 200. 1920.  
 — — (3): *Journ. of biol. chem.* Vol. 54, p. 764 a. 783. 1922.  
 — — (4): *Journ. of biol. chem.* Vol. 59, p. 40. 1924.  
 Bornstein: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 124, S. 157. 1921.  
 — und Müller: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 126, S. 64. 1921.  
 — und Poher: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 95, S. 146. 1903.  
 Bouckart et Stricker: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 91, p. 102. 1924.  
 Breton et Kayser: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 183, p. 397. 1926.  
 Brezina und Reichel: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 63, S. 170. 1914.  
 Brough: *Journ. of laborat. a. clin. med.* Vol. 8, p. 278. 1923.  
 Brugsch, Dresel und Lewy: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* Bd. 21, S. 358. 1920.  
 — — — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 25, S. 262. 1921.  
 Burger: *Klin. Wochenschr.* Bd. 2, Nr. 1 u. 2. 1923.  
 Burn and Dale: *Journ. of physiol.* Vol. 63, p. 170. 1914.  
 — and Marks: *Journ. of physiol.* Vol. 65, p. 35. 1914.

- Cameron: Can. med. assoc. journ. Vol. 15, p. 1022. 1925.  
Campbell (1): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 99, p. 451. 1926.  
— (2): Journ. of physiol. Vol. 60, p. 20. 1925.  
— (3): Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 96, p. 43. 1924.  
— Douglas and Hobson: Phil. Transact. Ser. B. Vol. 210, p. 1. 1921.  
Cannon and de la Paz: Americ. journ. of physiol. Vol. 28, p. 64. 1910.  
— and Hoskins: Americ. journ. of physiol. Vol. 29, p. 275. 1911.  
Cathcart, Richardson and Campbell: Journ. of physiol. Vol. 58, p. 355. 1923.  
Chahovitch (1): Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Vol. 182, p. 1406. 1926.  
— (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 94, p. 692. 1926.  
Charama: Journ. of metabolic research. Vol. 3, p. 749. 1923.  
Chauveau et Kaufmann: Cpt. rend. Tome 122, p. 1163. 1896.  
— et Tissot: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 123, p. 285, 1236. 1896.  
Chlopin, Wolschinsky und Jakowenko: Gigiena Troula 1927. 1. (Russ.).  
Chvostek: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14. 1893.  
Clark-Kennedy, Bradbrooke and Oven: Journ. of physiol. Vol. 61, p. 10. 1926.  
Cohnheim: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 9. 1901.  
Coleman and Dubois (1): Arch. of internal med. Vol. 15, p. 887. 1915.  
— — (2): Arch. of internal med. Vol. 14, p. 168. 1914.  
Cramer and Mc Call: Quart. journ. of exp. physiol. Vol. 10, p. 59. 1916.  
Cremer: Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 309. 1899.  
David and Baumann: Journ. of metab. research. Vol. 2, p. 341. 1922.  
Dolcourt - Bernard et Mayer: Cpt. rend. des séances de la soc. biol. Tome 92, p. 62. 1925.  
Douglas, Haldane, Henderson and Schneider: Transact. of the roy. soc. Ser. B. Vol. 203, p. 185. 1912.  
Dreyer: Lancet. Vol. 2, p. 289. 1920.  
— and Roy: Phil. Transact. of the roy. soc. of London. Vol. 201, p. 133. 1927.  
Dubois and Dubois: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 63, p. 77. 1916.  
— Arch. of internal med. Vol. 15, p. 868. 1915.  
— Arch. of internal med. Vol. 17, p. 863 a. 887. 1916.  
Durig (1): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1903.  
— (2): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 113, S. 136. 1906.  
— und Zuntz (3): Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1904. S. 417.  
— (4): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 113, S. 341. 1906.  
Dusser de Barenne und Bauer: Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 4, S. 68.  
— — (2): Journ. of physiol. Vol. 59, p. 17. 1924.  
Earle: Vortr. Stockholm. Physiologischer Kongreß 1926.  
Eckstein und Grafe: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 107, S. 73. 1919.  
Eijkman: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 19, p. 33. 1921.  
Elliot: Journ. of physiol. Vol. 44, p. 374. 1912.  
Embden: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 8, Teil 2, S. 417. 1925.  
— Klin. Wochenschr. Bd. 6, Nr. 14. 1927.  
— und Jost: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 165, S. 224. 1927.  
— Deuticke, Lehnartz und Perger: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 162, S. 155. 1927.  
(Embdens Mitarbeiter) Abraham und Kahn: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 141, S. 161. 1924.  
(Embdens Mitarbeiter) Deuticke: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 149, S. 259. 1925.  
Emery and Benedict: Americ. journ. of physiol. Vol. 28, p. 307. 1911.  
Engel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 207, S. 523. 1925.  
Eppinger, Kisch und Schwarz: Das Versagen des Kreislaufs. Berlin: Julius Springer 1927.  
Evans and Ogawa: Journ. of physiol. Vol. 47, p. 446. 1914.  
Fenn: Journ. of physiol. Vol. 58, p. 135 a. 343. 1923/24.  
Fitz, Murphy and Grant: Journ. of metabolic research. Vol. 2, p. 753. 1922.  
Fleisch: Schweiz. med. Wochenschr. 1926. Nr. 56, S. 692.  
Folin: Americ. journ. of physiol. Vol. 13, p. 117. 1905.

- Frédéricq: Cpt. rend. 1884.
- Frentzel und Scheuer: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. S. 284.
- und Reach: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83, S. 477. 1901.
- Freund und Grafe (1): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 1. 1917.
- — (2): Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, S. 285. 1922.
- und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 258. 1914.
- und Janssen: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 200, S. 96. 1923.
- v. Frey und Meier: Zeitschr. f. Biol. Bd. 38, S. 338. 1918.
- Fuchs und Roth: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10, S. 187. 1912 und Bd. 14, S. 54. 1913.
- Full und Herbst: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 640. 1926.
- und Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 615. 1923.
- Furusawa (1): Proc. of the roy. soc. of London (B). Vol. 99, p. 148. 1926.
- (2): Proc. of the roy. soc. of London (B). Vol. 98, p. 65. 1925.
- Gabbe: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 51, S. 391 u. 447. 1926.
- Gayda: Arch. d. sc. biol. Tome 4, p. 93. 1923.
- Gentile: Arch. internat. de physiol. Tome 26, p. 280. 1926.
- Gerlach: Müllers Arch. f. Physiol. 1851. S. 431.
- Geßler: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 207, S. 396. 1925.
- und Laves: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 207, S. 624. 1925.
- und Hansen: Zeitschr. f. Biol. Bd. 84, S. 391. 1926.
- Giaja et Chahovitch: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Tome 181, p. 885. 1925.
- Ann. physicochem. biol. Tome 1, p. 596. 1925
- Gigon: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 140, S. 509. 1911.
- Gollwitzer - Meier: Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 6, S. 737.
- — Biochem. Zeitschr. Bd. 151, S. 424. 1924.
- Grafe, Reinwein und Sängner: (1) Biochem. Zeitschr. Bd. 165, S. 102. 1925.
- und v. Redwitz (2): Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 119, S. 125. 1922.
- und Meythaler (3): Klin. Wochenschr. 1927. Bd. 6, S. 1240.
- und Mayer (4): Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 86, S. 247. 1923.
- und Koch (5): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 364. 1912.
- und Weimann: (6) Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 350. 1924.
- (7): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 1. 1913.
- (8): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 1. 1915.
- (9): Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 155. 1922.
- und Traumann (10): Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 49.
- und Schürer (11): Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 49.
- Grafe, Ed.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 79, S. 421. 1912.
- Groebbels (1): Zeitschr. f. Biol. Bd. 70, S. 477. 1920.
- (2): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 213, S. 407. 1926.
- Groll: Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 37, S. 153 u. 161. 1926.
- Gruber: Sitzungsber. d. bayr. Akad. d. Wiss. München 1922. S. 341.
- Guglielmetti: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 87, p. 692. 1923.
- Hafkesbring and Collet: Americ. journ. of physiol. Vol. 70, p. 73. 1924.
- Haldane, Wigglesworth and Woodrow: Proc. of the roy. soc. Vol. 96, p. 15. 1924.
- and Douglas: Journ. of physiol. Vol. 38, p. 420. 1908.
- Händel: Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 420. 1924.
- Hanriot et Richet: Cpt. rend. Tome 105, p. 76. 1887.
- Hansen and Lindhard: Journ. of physiol. Vol. 57, p. 287. 1923.
- — Journ. of physiol. Vol. 58, p. 314. 1923/24.
- Harris und Benedict (1): Carn. inst. publ. Washington. Vol. 279. 1919.
- — (2): Journ. of biol. chem. Vol. 46, p. 257. 1921.
- Hasselbalch und Lindhard: Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 265. 1915.
- Hauri und Ruchti: Biochem. Zeitschr. Bd. 149, S. 109. 1924.
- Hédon et Barbeau: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 93, p. 1344. 1925.
- (2): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 89, p. 1194. 1923.
- Helmreich: Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 153. 1924.
- und Wagner: Biochem. Zeitschr. Bd. 145, S. 77. 1924.

- Henderson and Haggard: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 72, p. 267. 1925.  
Henriques: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 74, S. 85. 1924.  
Herbst und Nebuloni: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 57, S. 450. 1927.  
Herxheimer (1): *Dtsch. med. Wochenschr.* 1925.  
— Wissing und Wolff: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 51, S. 916. 1926.  
— — — (2): *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 52, S. 447. 1926.  
— (3): *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 103, S. 722. 1926.  
Hesse: *Zeitschr. f. allg. Physiol.* Bd. 10. 1910.  
Hetzel and Long: *Proc. of the roy. soc.* Vol. 99, p. 279. 1926.  
Heymans: *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 19, p. 323. 1921.  
— et Matton: *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie.* Tome 29, p. 311. 1924.  
Hildebrandt: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 90, S. 330. 1921.  
— und Nishiura: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 101, S. 161. 1924.  
Hill, A. V. and Lupton (1): *Quart. journ. of med.* Vol. 16, p. 135. 1923.  
— Long and Lupton (2a): *Proc. of the roy. soc. of med.* Vol. 96, p. 438. 1924.  
— — — (2b): *Proc. of the roy. soc. of med.* Vol. 97, p. 438. 1925.  
— — — (2c): *Proc. of the roy. soc. of med.* Vol. 97, p. 155. 1925.  
— (3): *Journ. of physiol.* Vol. 42, p. 1. 1911.  
— (4): *Journ. of physiol.* Vol. 44, p. 466. 1912.  
— (5): *Journ. of physiol.* Vol. 46, p. 435. 1913.  
Hill, L., Campbell and Haggard: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 53, p. 259. 1921.  
Himwich and Rose: *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* Vol. 24, p. 169. 1926.  
Hobson: *Quart. journ. of med.* Vol. 16, p. 363. 1923.  
Hoffmann und Wertheimer: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 218, S. 177. 1927.  
Hoppe-Seyler: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 19. 1894.  
Horiuchi: *Arbeitsphysiologie.* Bd. 1, S. 75. 1928.  
v. Höblin: *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1888. S. 23.  
Ilzhöfer: *Arch. f. Hyg.* Bd. 93, S. 1. 1923.  
Isenschmid und Krehl (1): *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 70, S. 109. 1912.  
— — (2): *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 72, S. 295. 1913.  
Jansen: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 114, S. 31. 1926.  
Jaquet: *Verhandl. d. Basel. naturf. Ges.* Bd. 15. 1902.  
Jaschtschenko: *Russky Wratsch.* 1907. Nr. 42—50 und 1908. Nr. 9—25.  
Johannsson (1): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 7, S. 123. 1897.  
— (2): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 21, S. 1. 1908.  
— (3): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 11, S. 273. 1901.  
— und Koraen (4): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 13, S. 229. 1903.  
Jolyet et Reynard: *Arch. de physiol.* 1877.  
Karpus und Kreidl: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 129, 135, 143. 1909—1912.  
Katzenstein: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 41. 1892.  
Kaup und Grosse: *Münch. med. Wochenschr.* 1926. Bd. 73, S. 1873 u. 1938.  
— — *Klin. Wochenschr.* Bd. 6, S. 2184 u. 2223. 1927.  
Kellaway: *Journ. of physiol.* Vol. 52, p. 48. 1919.  
— and Hughes: *Brit. med. journ.* 1923. Nr. 3252, p. 710.  
Kisch: *Klin. Wochenschr.* 1926. Bd. 5, S. 697.  
Klein: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 72, S. 169. 1916.  
Knauthe: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 73. 1898.  
Knipping (1): *Münch. med. Wochenschr.* 1924. Bd. 71, S. 1168.  
— (2): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 78, S. 259. 1923.  
— (3): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 77, S. 165. 1922.  
Korentschesky: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie.* Bd. 16, S. 68. 1914.  
Kraul und Halter: *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* Bd. 87, S. 666. 1924.  
Krehl und Soetbeer: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 77, S. 616. 1899.  
Krogh (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 7. 1907 und *Skand. Arch. f. Physiol.* Bd. 22. 1906.  
— (2): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 16. 1904.  
— (3): *Wien. klin. Wochenschr.* 1922. H. 3.  
— (4): *Biochem. journ.* Vol. 14, p. 267. 1920.  
— (5): *Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol.* Bd. 1, S. 491. 1914.  
— (6): *Boston med. a. surg. journ.* Vol. 189, p. 313. 1923.

- Krogh and Lindhard: *Biochem. journ.* Vol. 14, p. 290. 1916.
- Krummacher: *Vortrag d. dtsh. physiol. Ges. Frankfurt a. M.* 1927.
- Lamers: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 94, p. 775. 1926 et 95, p. 251. 1926.
- Landergren: *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 14, S. 112. 1903.
- Lapicque: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 172, p. 1526. 1921.
- Lefèvre: *Bull. de la soc. scient. d'hyg. aliment.* Tome 10, p. 595. 1922 et Tome 11, p. 402. 1923.
- Lehmann, Müller, Munk, Senator und Zuntz: *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd.* 131. 1893.
- Lehmann, G. (1): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 215, S. 330. 1927.
- (2): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 216, S. 353. 1927.
- und E. A. Müller: *Münch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 40.
- Leimdörfer: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 59, S. 451. 1914.
- Leschke: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie.* Bd. 14, S. 167. 1913.
- und Schneider: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie.* Bd. 19, S. 58. 1918.
- Liebenow: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 59, S. 49. 1928.
- Liebesny: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 144, S. 308. 1924.
- Liebig: *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie.* 1842.
- Liljestrand und Stenström: *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 39, S. 1. 1920.
- Lindhard (1): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 26, S. 221. 1913.
- (2): *Middelelser om Grönland.* Bd. 44, S. 75. 1910.
- (3): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 40, S. 145 u. 196. 1920.
- und Hansen (4) s. Hansen und Lindhard.
- (5): *Den almindelige Gymnastik.* Kjöbenhavn 1921.
- (6): *Biologiske Meddelelser.* Bd. 6, S. 7. 1927.
- Lippmann und Völker: *Klin. Wochenschr.* Bd. 7, S. 213. 1928.
- Loeb und Wasteneys: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 37, S. 410. 1911.
- Loening: *Klin. Jahrb.* Bd. 18, S. 1. 1907.
- Loewi, O.: *Klin. Wochenschr.* Bd. 6, S. 2169. 1927.
- Loewy A. und Richter (1): *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1899. Suppl.
- und Münzer (2): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 134, S. 437. 1923.
- (3): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 46, S. 38. 1889.
- und Müller (4): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 103. 1904.
- (5): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 43, S. 515. 1888.
- (6): *Schweiz. med. Wochenschr.* 1923. Nr. 53.
- und Johannsson (7): *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 8, S. 105. 1898.
- Lublin: *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 115, S. 101. 1926.
- Lusk and Riche (1): *Arch. of internal med.* Vol. 13, p. 673. 1914.
- and Dubois (2): *Journ. of physiol.* Vol. 59, p. 213. 1924.
- (3): *Medicine.* Vol. 1, p. 311. 1922.
- (4): *Journ. of biol. chem.* Vol. 12, 15, 20, 36, 40, 49, 58, 60. 1912—1924.
- (5): *Journ. of biol. chem.* Vol. 49, p. 453. 1921.
- Magne: *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Tome 18, p. 1154. 1920.
- Magnus-Levy (1): *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 33. 1897.
- und Falk (2): *Arch. f. Anat. u. Physiol.* Bd. 314. 1899.
- (3): *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 60, S. 192. 1906.
- (4): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 55, S. 1. 1893.
- Mansfeld und Lukaes: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 161, S. 167. 1915.
- Maranon et Carrasco: *Ann. de méd.* Tome 13, p. 124. 1926.
- Marès: *Soc. de biol.* 1892.
- Marine and Baumann: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 57, p. 135. 1921.
- Mathes: *Kongr. f. inn. Med. Verhandl.* Bd. 232. 1897.
- McIver and Bright: *Americ. journ. of physiol.* Vol. 68, p. 622. 1924.
- Means: *Journ. of biol. chem.* Vol. 21, p. 263. 1915.
- and Woodwell: *Arch. of internal med.* Vol. 27, p. 608. 1921.
- Meeh: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 15, S. 425. 1879.
- v. Mehring und Zuntz: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 15, S. 634. 1877.
- Melly und v. Rötth (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 153, S. 285. 1924.



- Melly und v. Rötth (2): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 154, S. 127. 1924.  
Mendel: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 11, S. 418. 1911.  
Meyerhof (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 35, S. 246. 1911.  
— (2): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 146, S. 181. 1912.  
— und Himwich (3a): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 205, S. 415. 1924.  
— — (3b): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 202, S. 164. 1924.  
— (4): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 200, S. 1. 1923.  
— (5): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 188, S. 114. 1921.  
— Lohmann und Meyer: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 157, S. 459. 1924.  
— Muskelkontraktion. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 1919—1923.  
Mirtovskij: *Medico-biologiceskij* zumal 1925. S. 26.  
Miyazaki und Abelin: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 149, S. 109. 1924.  
Mobitz: *Klin. Wochenschr.* Bd. 7, S. 438. 1928.  
Müller, E. A. (1): *Münch. med. Wochenschr.* 1926. S. 1583.  
— Vortrag dtsch. *Physiol.-Gesellsch.* Frankfurt a. M. 1927.  
Müller, Fr.: *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. Bd. 48, S. 513 u. 545.  
— (2): *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 51, S. 335. 1893.  
— (3): *Veröff. d. Zentralst. f. Balneologie.* 1911—1921, bes. Mitt. 7.  
— (4): *Klin. Wochenschr.* 1927. Bd. 6, S. 1029.  
Nakamura: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 148, S. 98. 1924.  
Nakayama: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 156, S. 381. 1925.  
Negelein: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 165, S. 203. 1925.  
Noyons: *Internat. Physiol.-Kongr. Stockholm* 1926.  
— Bouckart et Silvens: *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 10, p. 365. 1924.  
— (3): *Medicine.* Vol. 1, p. 311. 1922.  
Okagawa: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 211, S. 577. 1926.  
Oppenheimer: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 4. 1907.  
Orr and Kinloch: *Journ. of the roy. army med. corps.* Vol. 36, p. 81. 1921.  
Paechtner: *Physiol. Ges.* Berlin 1906.  
Palmer, Means and Gamble: *Journ. of biol. chem.* Vol. 19, p. 239. 1914.  
Parnas: *Klin. Wochenschr.* 1927. Bd. 6, S. 1710.  
— (2): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 134, S. 441. 1910.  
— (3): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 56, S. 139. 1911.  
Paton: *Journ. of physiol.* Vol. 29, p. 286. 1903.  
Pembrey: *Journ. of physiol.* Vol. 29. 1903.  
— and Nicol: *Journ. of physiol.* Vol. 33, p. 386. 1908.  
Perachia: *Arch. ital. de biol.* Tome 76, p. 88. 1926.  
Pezarico: *Boll. d. soc. biol. sperim.* Vol. 1, p. 136. 1926.  
Pfaundler (1): *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Bd. 14, S. 79. 1916.  
— (2): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 188, S. 275. 1921.  
Plaut und Wilbrand (1): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 74, S. 19. 1922.  
— (2): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 205, S. 51. 1924.  
— (3): *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 142, S. 266. 1923.  
— (4): *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 139, S. 285. 1922.  
— (5): *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 74, S. 191. 1922.  
— Liebeschütz und Schadow (6): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 214, S. 537. 1926.  
Pütter: *Zeitschr. f. allg. Physiol.* Bd. 12, S. 125. 1911.  
Rabe und Plaut: *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 137, S. 187. 1920.  
Rakestraw: *Journ. of biol. chem.* Vol. 56. 1923.  
Rapport (1): *Journ. of biol. chem.* Vol. 60, p. 497 a. 513. 1924.  
— (2): *Journ. of biol. chem.* Vol. 59, p. 453. 1924.  
Reach: *Landwirtschaftl. Jahrb.* 1908.  
Regnault et Reiset: *Ann. de chim. et de physique.* Tome 26. 1849.  
Richardson and Levine: *Journ. of biol. chem.* Vol. 66, p. 161. 1925.  
Rießer: *Therap. Halbmonatsh.* 1920. S. 589 u. 621.  
— Muskeltonus. *Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.* Bd. 8, Teil 1, S. 192. 1925.  
— und Simonson: *Muskelpharmakologie. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.* Bd. 8, Teil 1, S. 315. 1925.  
— und Heianzan: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 207, S. 302. 1925.

- Roaf: Quart. Journ. of exp. physiol. Vol. 5, p. 31. 1912 and Vol. 6, p. 393. 1913.
- Robiquet et Thillaye: Bull. ac. roy. de méd. Paris. Tome 3, p. 1094. 1839.
- Rohde und Ogawa: Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 69, S. 200. 1912.
- Rolly: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 93. 1911.
- Rosenthal: Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 4, Teil 2, S. 375. 1882.
- Rosenthal, O. und Lasnitzki: Klin. Wochenschr. Bd. 7, S. 200. 1928.
- Rovinski: Dissert. Petersburg 1913.
- Rowe and Eakin: California state Journ. of med. Vol. 19, p. 320. 1921.
- Rubner (1): Energieverbrauch bei der Ernährung. Berlin 1902.
- (2): Zeitschr. f. Biol. Bd. 21, S. 375. 1885.
- Rubner (3): Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 73. 1894.
- (4): Arch. f. Hyg. Bd. 27, S. 69. 1896.
- (5): Biochem. Zeitschr. Bd. 148, S. 222. 1924.
- und Heubner (6): Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 1. 1898.
- — (7): Zeitschr. f. Biol. Bd. 38, S. 315. 1899.
- (8): Sitzungsber. d. bayr. Akad. d. Wiss. Bd. 15, S. 452. 1885.
- Ruchti: Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 1. 1920.
- Rudinger: Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 46.
- Rueder: Biochem. Zeitschr. Bd. 69, S. 257. 1915.
- Ryffel: Journ. of physiol. Vol. 39, p. 29. 1909.
- Sandiford: Americ. Journ. of physiol. Vol. 51, p. 407. 1920.
- Sargent: Proc. of the roy. soc. of London (B). Vol. 100, p. 10. 1926.
- Schenk: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 92. 1922.
- Schierbeck und Willebrand: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 13. 1903.
- Schill: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. Bd. 70, S. 202. 1921.
- Schneider: Americ. Journ. of physiol. Vol. 65, p. 107. 1926.
- Truesdell und Clarke: Americ. Journ. of physiol. Vol. 60, p. 283. 1924.
- and Harven: Americ. Journ. of physiol. Vol. 36, p. 239. 1915.
- Scholz: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 2, S. 271. 1905.
- Schreber: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159, S. 276. 1914.
- Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 197, S. 300. 1922.
- Seth und Lusk: Journ. of biol. chem. 1925. p. 266.
- Seuffert, Giese und Meyer: Beitr. z. Physiol. Bd. 3, S. 203. 1926.
- Sigrist: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 212, S. 741. 1926.
- Simonson (1): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 380. 1926.
- (2): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 214, S. 403. 1926.
- (3): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 716. 1927.
- und Rießler (4): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 743. 1927.
- (5): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 215, S. 752. 1927.
- und Richter (6): Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 116, S. 272. 1926.
- (7): Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 120, S. 259. 1927.
- (8): Klin. Wochenschr. Bd. 5, Nr. 50. 1926.
- (9) Zeitschr. f. Arbeitsphysiologie. Bd. 1. 1928.
- Slowtzoff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 95, S. 158. 1903.
- Snell and Rowntree: Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 75, p. 515. 1920.
- Sondén und Tigerstedt: Skandinav. Arch. f. Physiol. von Bd. 6 an, zuletzt Bd. 34, S. 151. 1916.
- Sordelli: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 88, p. 389. 1923.
- Speck: (1): Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, S. 377. 1901.
- (2): Berlin. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 18.
- Stech: Zit. nach N. Zuntz: Med. Klinik. Bd. 309, S. 351. 1910.
- Steffenson und Brown: Journ. of the roy. army med. corps. 1923.
- Steger: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 4, S. 720. 1907.
- Stewart und Rogoff: Journ. of exp. med. Vol. 24, p. 709 and Vol. 26, p. 637. 1917.
- Stohmann und Langbein: Journ. f. prakt. Chem. Bd. 42, S. 362, 363, 377. 1890.
- Stolz: Arch. f. inn. Med. Bd. 13, S. 179. 1926.
- Svenson: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, S. 86. 1901.
- Tangl (1): Biochem. Zeitschr. Bd. 34, S. 17. 1911.
- (2): Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 437. 1908.

- Taylor and Olmsted: *Americ. Journ. of physiol.* Vol. 78, p. 17. 1926.
- Terroine et Roche (1): *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 180, p. 225. 1925.
- (2): *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Tome 178, p. 1022. 1924.
- et Garot (3): *Arch. internat. de physiol.* Tome 27, p. 69. 1926.
- et Wurmser (4): *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Tome 4, p. 519. 1922.
- Bonnet et Joessel (5): *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Tome 6, p. 357. 1924.
- Trautmann, Bonnet et Jacquot (6): *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Tome 7, p. 351. 1925.
- — — et Hée (7): *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Tome 8, p. 584. 1926.
- et Bonnet (8): *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Tome 8, p. 976. 1926.
- (9): *Ann. de physiol. et de physicochem. biol.* Tome 2, p. 488. 1926.
- Thomas: *Arch. f. Anat. u. Physiol.* Bd. 219. 1909.
- Tigerstedt: *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 45, S. 82. 1924.
- Tögel, Brezina und Durig: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 50, S. 296. 1913.
- Tsubura (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 143, S. 291. 1923.
- (2): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 149, S. 40. 1924.
- Verzár: *Journ. of physiol.* Vol. 44, p. 243.
- Viale (1): *Arch. de scienc. biol.* Tome 5, p. 377. 1924.
- (2): *Arch. ital. de biol.* Tome 76, p. 14. 1926.
- Voit und Bischoff: *Die Gesetze der Ernährung der Fleischfresser.* 1860.
- und Pettenkofer: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 2, S. 459 u. 538. 1866.
- Wagner: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 82, S. 114. 1924.
- Waldbott: *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 143, S. 325. 1924.
- Waller and de Decker: *Brit. med. Journ.* 1921. Nr. 3137, p. 627.
- — *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 85, p. 853. 1921.
- — *Journ. of physiol.* Vol. 52, p. 48 a. 59. 1919.
- — *Journ. of physiol.* Vol. 53, p. 44 a. 83. 1920.
- — *Journ. of physiol.* Vol. 54, p. 62. 1921.
- Warburg (1): *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 57, S. 1. 1908.
- (2): *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 19, S. 253. 1914.
- Weinland: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 69, S. 1. 1918.
- und Riehl: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 49. 1917.
- Weiß and Rapport: *Journ. of biol. chem.* Vol. 60, p. 513. 1924.
- und Reiß: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 38, S. 428. 1923.
- Wels (1): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 209, S. 32. 1925.
- (2): *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 116, S. 67. 1926.
- Wertheimer: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 213, S. 262. 1926.
- (2a): *Votr. Internat. Physiol.-Kongr. Stockholm* 1926.
- und Hoffmann (2b): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 216, S. 340. 1927.
- Wiltshire: *Lancet.* Vol. 201, p. 388. 1921.
- Winterstein (1): *Biochem. Zeitschr.* Bd. 61, S. 103. 1914.
- (2a-c): *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 100, S. 185. 1917; Bd. 101, S. 212. 1918; Bd. 105, S. 1. 1919.
- Zuelzer: *Zeitschr. f. klin. Med.* 1904.
- Zuntz, L.: *Untersuchungen über den Gaswechsel und Energieumsatz des Radfahrers.* Berlin 1899.
- Zuntz, N. (1): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 68. 1897.
- (2): *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1904.
- (3): *Verhandl. d. 15. internat. Kongr. f. Hyg. u. Dermogr. Washington* 1912.
- und Hagemann (4): *Stoffwechsel des Pferdes.* Berlin 1898.
- (5): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 138, S. 167. 1896.
- und Schumburg (6): *Physiologie des Marsches.* Berlin 1901.
- und Lehmann (7): *Landwirtschaftl. Jahrb.* Bd. 28, S. 1. 1889.
- und Schumburg (8): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 63, S. 461. 1896.
- (9): *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 68, S. 216. 1897.
- Loewy, Müller und Caspari: *Höhenklima und Bergwanderungen.* Berlin 1906.

# IX. Über die chemische Schutzwirkung der Haut.

Von

**Eduard Jena-Berlin.**

Mit 19 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Die Gewinnung eines hochschwefelhaltigen Derivates aus Deckepithel . . . . .	564
Entgiftungswirkungen. . . . .	566
Über den Mechanismus der Entgiftungswirkungen . . . . .	574
Aktivierungswirkung am Froschherz . . . . .	576
Das Cystin-Cystein-Schwefelsystem als Auto-Oxydations-Reduktions-Element . . . . .	577
Eiweißzerfall und Reiztherapie . . . . .	581
Die Relation zwischen Epithel- und Bindegewebszelle . . . . .	583
Die biologische Wertigkeit der Eiweißarten und ihrer Bausteine . . . . .	585
Keratin und Kollagen . . . . .	588
Die Funktionen der lebenswichtigen Aminosäuren im Organismus. . . . .	589
Haut und verhorntes Deckepithel an lebenswichtigen Aminosäuren besonders reiche Organe . . . . .	595
Die Bedeutung der Haut für den Gesamtorganismus . . . . .	596
Die aktivierende Wirkung von Hauteiweißderivaten auf Fermente und Einzeller . . . . .	598
Das Verhalten der Bakterien gegenüber den lebenswichtigen Aminosäuren . . . . .	599
Antikörperbildung in der Haut und durch Hauteiweiß. . . . .	599
Die Einwirkung von Derivaten aus Deckepithel-eiweiß auf Alterserscheinungen bei Ratten . . . . .	600
Die Beziehungen der physiologischen Altersvorgänge zur Haut und den lebenswichtigen Aminosäuren. . . . .	601
Die Einwirkung der Deckepithel-eiweißderivate auf den Schwefel und N-Stoffwechsel	604
Epithelisierungsversuche und die Bedeutung des Cystins für den Sonnenstrahlenschutz der Haut . . . . .	608
Ausblicke für die Therapie . . . . .	609
Literatur . . . . .	611

## Die Gewinnung eines hochschwefelhaltigen Derivates aus Deckepithel.

Die Frage der Schutzwirkung der Haut ist in der letzten Zeit wieder in den Vordergrund des Interesses getreten. Vor allem sind immunologische und chemische Gesichtspunkte Gegenstand eifriger Bearbeitung geworden. Im folgenden werden eine Reihe neuer Ergebnisse auf diesem Gebiete zusammengestellt.

Diese Ergebnisse sollen an der Hand von chemisch-physiologischen Studien mit einem aus der Haut gewonnenen Präparat, das mannigfache Schutzwirkungen aufweist, besprochen werden.

Durch schonende Hydrolyse isolierte ich aus Haut oder verhorntem Deckepithel die albuminartige Fraktion. Diese Fraktion ist frei von niedrigen Spaltprodukten. Sie wurde für parenterale Zwecke Detoxin, für orale Novocyt genannt <sup>1</sup>.

Getrocknet stellt es ein gelblichweißes bis gelbes, nicht hygroskopisches Pulver dar. Der Geruch ist ziemlich indifferent, der Geschmack ganz schwach bitterlich. In Wasser und säurehaltigem Wasser ist die Substanz praktisch unlöslich. Sie stellt eine schwache Säure dar. Die Acidität beträgt im Mittel 5% NaOH.

Mit Alkalien bilden sich Salze, von denen z. B. das Natrium- oder Kaliumsalz wasserlöslich, das Calciumsalz wasserunlöslich ist. Mit Schwermetallen lassen sich nach besonderen Methoden lösliche Salze herstellen, so z. B. ein lösliches Silbersalz.

Detoxin und Novocyt enthalten beide den gleichen wirksamen Komplex. Es besteht lediglich der Unterschied, daß Detoxin hochwertiger ist und durchschnittlich ein Teil Detoxinderivat physiologisch zwei Teilen Novocytderivat entspricht.

Das Detoxin stellt die Natriumverbindung dar. Die Reaktion der verwendeten Lösungen war schwach alkalisch.

Das Novocyt stellt eine Komplexverbindung mit Calcium dar, die in Wasser unlöslich ist, dagegen im Magen-Darm leicht zur Resorption gelangt.

Charakteristisch für obige Derivate ist der hohe Schwefelgehalt. Er beträgt beim Detoxin im Mittel 3,3% S; beim Novocyt 1,8% S.

Schon Mörner hat gezeigt, daß der Schwefel in den Keratinen nur im Cystin vorhanden ist. Für das Detoxin ergibt sich ein durchschnittlicher Cystingehalt von 13,2% und für Novocyt ein solcher von 7,2%.

An wichtigen Aminosäuren enthält Detoxinnovocyt außer Cystin und Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, außerdem noch die für die Lösungsverhältnisse des Cystins wichtige Glutaminsäure.

Das Derivat gibt daher eine sehr stark positive Schwefelbleireaktion (Cystin), die Farbenreaktion nach Arnold (Cystein), außerdem die Millonsche Reaktion (Tyrosin), sowie die Reaktion von Adamkiewicz-Hopkins (Tryptophan).

Der Gehalt an Tyrosin liegt bei etwa 3%, der der Glutaminsäure bei 10% bis 12%. Demnach enthält das Detoxin im Vergleich zum Glutathion die Komponenten des Glutathions — das Cystin-cystein und die Glutaminsäure — insgesamt zu  $13,2 + 12 =$  etwa 25%.

Der Stickstoffgehalt liegt bei 14% N.

Die Lösungen des Derivates sind gegen Säuren sehr empfindlich, schon geringe Mengen schwacher Säuren fällen das Derivat aus. Auch Zusatz von Salzen fällt sehr rasch. Läßt man Lösungen offen an der Luft stehen, so trüben sie sich und es tritt eine geringe Ausflockung ein. Diese beruht hauptsächlich auf der Kohlensäureeinwirkung aus der Luft.

Bemerkenswert ist die hohe Reduktionskraft. Es gelingt, ganz erhebliche Mengen z. B. von Methylenblau, Jod, Permanganat zu reduzieren. Unter Luftabschluß im Thermostaten werden Jodate, As<sup>5</sup>, Kakodylsäure, Pikrinsäure und Methylenblau reduziert. Diese Reduktionskraft geht ziemlich parallel

<sup>1</sup> Detoxin und Novocyt werden von der chemischen Fabrik Johann A. Wülfing, Berlin SW. 48, hergestellt.

mit dem Schwefelgehalt und ist deshalb beim Detoxin größer als beim Novocyt. Lösungen ohne Luftabschluß büßen zwar durch geringe Oxydationen etwas an Reduktionskraft ein, schädlicher ist jedoch der bakterielle Einfluß. In Substanz getrocknet ist der Einfluß der Luft ohne weitere Bedeutung, da der Reduktionstiter selbst bei langer Lagerung ziemlich unverändert bleibt.

Wird Detoxin-Novocyt längere Zeit mit energischen Oxydationsmitteln behandelt, wie z. B. mit  $H_2O_2$  in der Hitze, mit Permanganat, Chromoxyd usw., so daß eine Zerstörung des Cystinschwefels zu Schwefelsäure eintritt, so verliert es sowohl seine chemischen charakteristischen Merkmale wie auch die physiologischen. Es geht in ein Eiweißderivat über, das sich im allgemeinen von den bekannten üblichen Eiweißderivaten nicht mehr unterscheidet und auch keine besonderen physiologischen Eigenschaften mehr aufweist.

In dieser Hinsicht besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit dem bekannten Insulin, dessen physiologische Wirkung auch an den Gehalt an SH-Gruppen und Tyrosin gebunden ist und bei Schädigung einer dieser Komponenten wirkungslos wird. Obwohl der Insulingehalt in der gleichen Form wie beim Detoxin vorliegt, der Prozentgehalt von 2,5% ziemlich gleich ist, der Stickstoffgehalt mit 14% sich deckt und Tyrosin ebenfalls gleich verantwortlich ist, so muß doch im Komplex eine andere Bindung vorliegen; denn dem Detoxin fehlt die dem Insulin charakteristische Herabsetzung des Blutzuckers; es läßt ihn unbeeinflusst.

### Entgiftungswirkungen.

Besonders auffällig ist es, daß man mit diesem Hydrolyseprodukt durch parenterale Einverleibung Tieren die Eigenschaft verleihen kann, mehrfach tödliche Dosen der verschiedensten Gifte zu vertragen.

Um diese eigenartige Einwirkung genau zu studieren, wurde eine Reihe von Tierexperimenten mit den verschiedensten Giftarten angestellt.

Bei der Durchführung dieser Versuche hatte ich mich der besonderen Unterstützung und Mitarbeit des Herrn Medizinalrat Dr. med. Haupt und des Herrn Dr. med. Schreiber, Berlin, zu erfreuen, wofür ich auch an dieser Stelle nochmals meinen Dank zum Ausdruck bringen möchte.

Von Tieren kamen zur Verwendung Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben.

**Cyankali.** Als besonders günstiges Material erwiesen sich die Tauben<sup>1</sup>. Bei subcutaner Injektion konnten wir feststellen, daß einzelne Tauben schon bei 2 mg Cyankali, allerdings erst nach längerer Zeit (etwa 1 Stunde) eingingen.

<sup>1</sup> Bei Entgiftungsversuchen ist es nicht leicht, eine Methode zu wählen, die ein objektives Urteil zuläßt. In der Literatur konnte ich keine diesbezüglichen Anhaltspunkte finden. Grundbedingung ist genaueste Dosierung und gleiche Technik. Vergiftet man Tiere per os, so ist bei größeren Reihen nur selten eine bestimmte Dosis festzulegen. Nach der per os-Vergiftung erbrechen die meisten Tiere und es ist sehr schwierig, die letale Dosis zu bestimmen. Auch kann nie mit Sicherheit behauptet werden, ob das vergiftete Tier tatsächlich durch ein angewandtes Mittel gerettet wurde oder die Rettung nur dem Umstände zu verdanken ist, daß es vielleicht rascher und mehr von dem Gift erbrochen hat. Die sichere Einverleibung bleibt nur die parenterale. Doch auch hier sind ganz gewaltige Differenzen. Wenn man nicht lange mit parenteraler Einverleibung von Giften gearbeitet hat und vor allen Dingen die Erscheinungen kritisch beobachtet, glaubt man nicht, welche enormen Unterschiede in der Injektionstechnik bestehen können. Dosen, die rein subcutan

Bei 3 und 4 mg erfolgte der Exitus unter schweren Krampferscheinungen nach 15–45 Minuten. Erhielten die Tiere aber vorher subcutan oder intramuskulär 2,5–3,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung, so vertrugen sie eine nachträgliche subcutane Injektion von 3 und 4 mg Cyankali beinahe ohne Reaktion, bei 5 und 6 mg trat nach einigen Minuten Erbrechen auf; die Tiere erholten sich aber wieder völlig und waren bereits nach einer halben bis ganzen Stunde so munter wie vor der Behandlung. Selbst bei 7, 8 und sogar in vereinzelt Fällen bei 10 mg wurde eine positive Entgiftung festgestellt. Die Erscheinungen waren allerdings schwerer und es gingen auch Tiere ein.

Bei gleichzeitiger Applikation des Detoxins, indem auf der einen Brustseite die Cyankalilösung, auf der anderen die Detoxinlösung subcutan einverleibt wurde, zeigten sich die gleichen Erfolge.

Gleichzeitig konnte die Giftwirkung durch intravenöse Einverleibung von 2 ccm 20%igen Detoxins in die Flügelvene abgebunden werden.

Interessant war, daß es selbst nach beginnendem Eintreten der Vergiftungserscheinungen noch möglich war, durch nachträgliche Injektion von Detoxin das Cyan abzubinden und unschädlich zu machen. So wurden Tauben 6 mg Cyankali in 1%iger Lösung subcutan auf die rechte Brustseite injiziert. Nach einigen Minuten trat Unwohlsein und nach 5–7 Minuten Krämpfe und beginnende Atemlähmung auf. Spätestens nach 7 Minuten erhielten die vergifteten Tiere auf die linke Brustseite subcutan 3,5 ccm 20%ige Detoxinlösung. Während unmittelbar nach der Detoxinspritze die Tiere noch schwere Vergiftungserscheinungen zeigten, begannen diese bereits nach wenigen Minuten nachzulassen. Die Tiere konnten sich wieder erheben, taumelten zwar anfangs und bekamen Erbrechen, aber die Atemlähmung ließ langsam nach. Die weitere Erholung vollzog sich zusehends. Es setzte zwar noch öfteres Erbrechen ein, die Atmung wurde aber ruhiger und nach ungefähr 30 Minuten atmeten die Tiere wieder frei. Nach ungefähr einer Stunde hatten die Tiere die Vergiftung völlig überstanden, so daß ihnen nichts mehr anzumerken war.

Zwei von diesen Versuchen wurden photographisch festgehalten und demonstrieren die geschilderten Beobachtungen.

Weiterhin wurde auch die Dauer der Schutzwirkung des Detoxins gegenüber Cyankali geprüft. Es wurde den Tieren eine intramuskuläre Injektion von 3 ccm 20%igen Detoxin verabfolgt. Ein Teil der Tiere wurde nun nach 1, 2, 3 und 4 Tagen mit 2–4 mg Cyankali subcutan vergiftet. Nach 24 Stunden bis 48 Stunden konnte gegen bis zu 4 mg Cyankali eine schützende Wirkung festgestellt werden. Nach 3 und 4 Tagen war diese nur noch für die nicht mehr absolut tödliche Dosis von 2 mg vorhanden.

---

vom gleichen Tier noch gut vertragen werden, wirken ganz leicht intramuskulär gegeben, schon absolut tödlich. Es genügt bei starken Giften wie Cyan, Nicotin, Strychnin bei subcutaner Injektion nur ein ganz kleines Gefäß zu ritzen, um die Wirkung sofort zu potenzieren. Bei Tieren wie Ratten, Meerschweinchen, Mäusen usw. ist daher eine genaue Beurteilung völlig unmöglich, denn es ist hier nicht möglich, so einwandfrei, wie es unbedingt nötig ist, jedesmal subcutan zu injizieren. Aus diesem Grunde habe ich mit Vorliebe als Versuchstiere Tauben verwendet. Man kann hier durch die dünne Oberhaut leicht die Führung der Nadel beobachten und auch durch deutlicheres Auftreten der Erscheinungen besser beurteilen. Auf diese Weise ist es möglich, Höchstdosen von Giften zu verwenden, die einen Irrtum bei positiven Entgiftungsergebnissen unbedingt ausschließen.

## Versuch I.



Abb. 1. 2 Minuten nach der Injektion von 6 mg Cyankali: Beginnendes Unwohlsein.

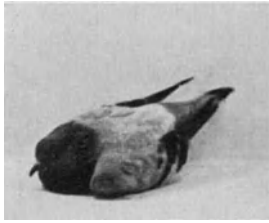


Abb. 2. 7 Minuten nach der Gifteinjektion: Krämpfe und beginnende Atemlähmung.

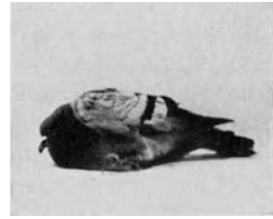


Abb. 3. Sofort nach Aufnahme II (Abb. 2) werden 2,5 ccm 20%iger Detoxinlösung gegengespritzt. Aufnahme III (Abb. 3) zeigt das Tier unmittelbar nach der Gegenspritze. 8 Minuten nach der Giftspritze noch bestehende Lähmung.



Abb. 4. 10 Minuten nach der Giftspritze und 3 Minuten nach der Detoxininjektion: Das Tier hat erbrochen, beginnt sich aufzurichten; die Atemlähmung läßt langsam nach.

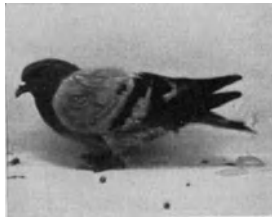


Abb. 5. 22 Minuten nach der Giftspritze und 15 Minuten nach der Detoxininjektion: Das Tier erbricht zwar noch einigemal, erholt sich aber zusehends.



Abb. 6. 30 Minuten nach der Giftspritze und 23 Minuten nach der Detoxininjektion: Das Tier atmet wieder frei.



Abb. 7. 60 Minuten nach der Giftspritze und 53 Minuten nach der Detoxininjektion: Die Taube ist wieder genau so munter wie vor der Vergiftung.

Abb. 1—7. Cyan-Kalium 6 mg subcutan. (Anwendung von Detoxin erst nach Eintritt der Lähmung etwa 4 Minuten vor dem durch die Vergiftung zu erwartenden Tod.)

Die gleichen Feststellungen wie bei Tauben konnten auch mit Kaninchen gemacht werden. Für Kaninchen wurde die letale Dosis für intravenöse Applikation mit 0,4 mg pro kg festgestellt. Wurden nun Kaninchen 5—10 ccm einer 20%igen Detoxinlösung pro kg intravenös injiziert, so konnte bis zu 1,5 mg pro kg Cyankali intravenös nachgespritzt werden, ohne daß die Tiere eingingen.



Es wurden auch Tiere mit Detoxin vorgespritzt und erst nach 12 und sogar 24 Stunden mit Cyankali intravenös vergiftet. Auch hier vertrugen die Tiere oft noch das Gift bis zur doppelten tödlichen Dosis.

**Strychnin.** Bei Tauben konnte mit 0,5 und 0,7 mg bei streng subcutaner Einverleibung noch keine tödliche Wirkung erzielt werden. Bei 0,8 mg blieben einzelne Tiere noch am Leben, bei 0,9 mg gingen aber sämtliche Tiere in einem Zeitraum von 30—45 Minuten unter der typischen Strychninwirkung zugrunde. Da bei Tauben infolge der los liegenden und durchscheinenden Haut viel exakter subcutan gespritzt werden kann als bei anderen Tieren und damit natürlich eine allmähliche Resorption erzielt wird, so treten hier die Vergiftungserscheinungen viel ausgeprägter und auch zeitlich mehr abgestuft auf. Der Zeitraum von über 30 Minuten zeigt das Fortschreiten der Giftwirkung in allen Phasen. Zuerst das Eintreten leichten Unwohlseins, dann die zunehmende Erregbarkeit, die sich immer weiter steigert, bis sie in den ersten Krampfanfall ausklingt. Auch die Art der sich wiederholenden Krämpfe kennzeichnet sich mit fortschreitender Vergiftung immer weiter voneinander ab. Während anfangs die Krämpfe leichter und in großen Pausen auftreten, werden sie später immer stärker, es kommt krampfartiges Schlagen der Flügel hinzu, wobei die einzelnen Federn steif gespreizt sind. Dieses Zittern der steif gespreizten Schwanzfedern nimmt eine derartige Heftigkeit an, daß selbst auf der angefügten Aufnahme bei einer  $\frac{1}{100}$  Sekunde der Schwanz nur mehr als Schatten zu sehen ist. Dabei kann man deutlich die beginnende und fortschreitende Atemnot verfolgen.

Während anfangs die Atmung beschleunigt ist und diese Frequenz sich immer mehr steigert, wird später das Atmen immer schwerer, das Tier sperrt den Schnabel auf und keucht. Dieses Keuchen verstärkt sich, bis bei der eintretenden Zwerchfellähmung ein typisches Knacken des Zwerchfells jeden immer spärlicher werdenden Atemzug begleitet. Die Krämpfe lassen an Heftigkeit nach und der Exitus tritt bald darauf ein.

Injizierten wir aber Tauben in die Flügelvene 2,5 ccm 20%ige Detoxinlösung, ließen darauf die Tiere einige Zeit sich erholen und spritzten nach etwa 3—4 Stunden eine Strychninlösung subcutan, so überstanden die Tiere 0,9 mg, 1,0 mg, 1,1 mg, 1,2 mg, in manchen Fällen auch 1,4 mg Strychnin nitricum.

Die Tiere zeigten außer einer vorübergehenden geringen Steigerung der Erregbarkeit keinerlei Symptome. Es traten weder Krämpfe noch Erbrechen auf. Die Tiere sind bald darauf so munter wie vorher und zeigen auch später keinerlei Erscheinungen irgendwelcher Art.

Außerdem wurde Tauben eine Mischung von Strychnin nitricum-Lösung mit 2,5—3,5 ccm 20%iger Detoxinlösung subcutan appliziert. Auch diese Tiere zeigten bei Dosen von 1 mg, 1,1 mg und in einzelnen Fällen sogar bei 2 mg Strychnin nitricum keinerlei Erscheinungen und überstanden diese Vergiftungen ohne weitere Nachwirkungen.

Weitere Versuche bei Kaninchen ergaben eine letale Dosis von 0,4—0,5 mg Strychnin nitricum pro kg. Wenn wir den Kaninchen vorher intravenös 10 bis 20 ccm 20%iges Detoxin einverleibten, konnten nach einiger Zeit 0,6—0,7 mg Strychnin nitricum pro kg subcutan verabfolgt werden, ohne daß die Tiere eingingen. Sie bekamen teilweise leichtere Erscheinungen, wie erhöhte Reflexerregbarkeit, vereinzelt auch leichte Krampfanfälle.

## Versuch II.

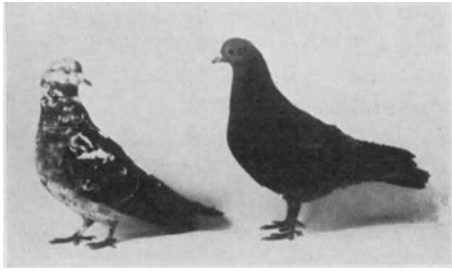


Abb. 8. Taube a: 4 Minuten nach der Giftspritze:  
Leichtes Unwohlsein.  
Taube b: 2 Minuten nach der Mischspritze.

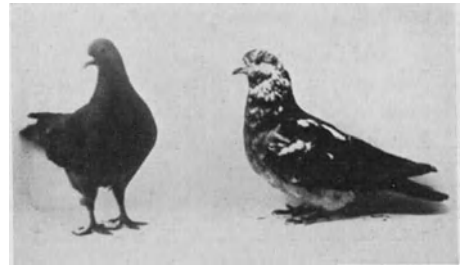


Abb. 9. Taube a: 13 Minuten nach der Giftspritze:  
Unmittelbar vor den Krämpfen.  
Taube b: 11 Minuten nach der Mischspritze

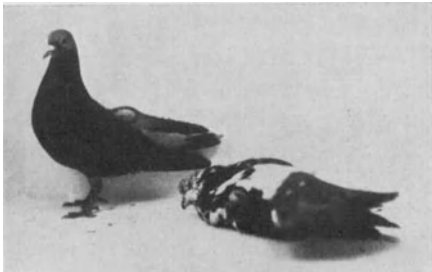


Abb. 10. Taube a: 14 Minuten nach der  
Giftspritze: Beginn der Krämpfe.  
Taube b: 12 Minuten nach der Mischspritze  
Keinerlei Erscheinungen einer Vergiftung.

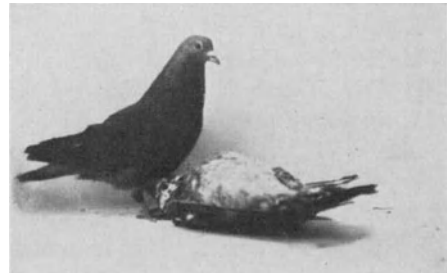


Abb. 11. Taube a: 15 Minuten nach der  
Giftspritze: Im Krampfanfall.  
Taube b: 13 Minuten nach der Injektion.

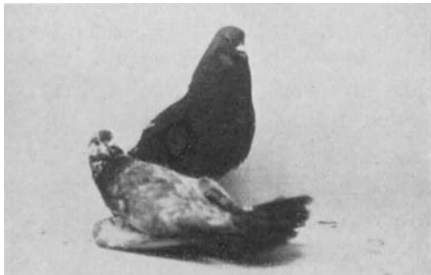


Abb. 12. Taube a: 16 Minuten nach der  
Vergiftung: In den heftigsten Krämpfen.  
Taube b: 14 Minuten nach der Injektion:  
Nach wie vor munter.

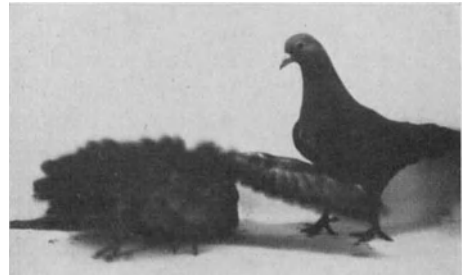


Abb. 13. Taube a: 21 Minuten nach der  
Vergiftung: Krampfartiges Schlagen.  
Taube b: 19 Minuten nach der Injektion.

Abb. 8–19. Strychnin (nitric.) 1 mg subcutan. Taube a: 1 mg Strychnin subcutan (Kontrolltier).

**Arsen.** Nach subcutaner Verabfolgung von 2 mg und auch 3 mg Natrium arsenicosum trat bei Tauben nur vereinzelt Tod und dieser erst nach einigen Tagen ein. Ebenso waren 4 mg nicht immer tödlich. Dagegen überlebte bei 5 mg nie ein Kontrolltier. Bei der Vergiftung mit 5 mg subcutan trat nach etwa 20 Minuten heftiges Erbrechen auf, das sich mehrmals wiederholte, dann setzte

Versuch II. (Fortsetzung.)

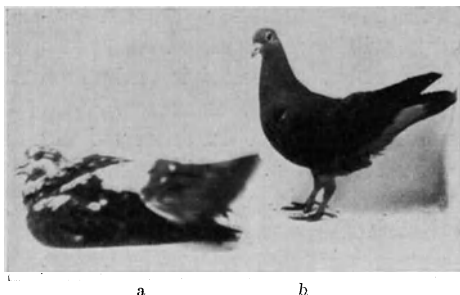


Abb. 14. Taube a: 23 Minuten nach der Vergiftung: Aufsperrn des Schnabels, beginnende Atemnot. Taube b: 21 Minuten nach der Injektion: Keine Vergiftungserscheinungen.

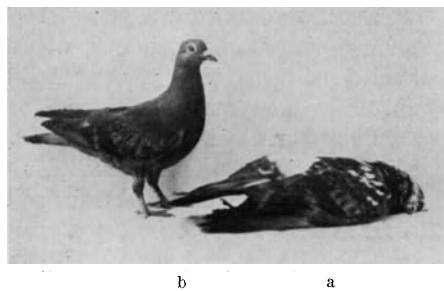


Abb. 15. Taube a: 24 Minuten nach der Vergiftung: Typischer Strychninkrampf. Taube b: 22 Minuten nach der Injektion.

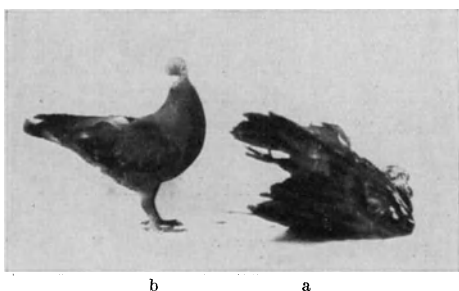


Abb. 16. Taube a: 27 Minuten nach der Vergiftung: Im Starrkrampf. Taube b: 25 Minuten nach der Injektion.

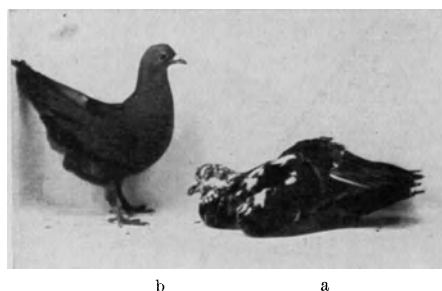


Abb. 17. Taube a: 29 Minuten nach der Vergiftung: Beginnende Zwerchfellähmung. Taube b: 27 Minuten nach der Injektion.

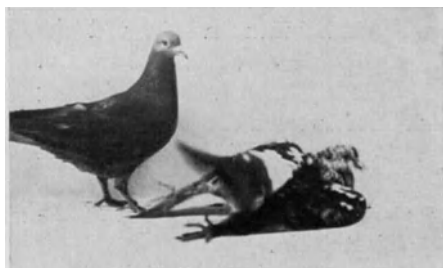


Abb. 18. Taube a: 33 Minuten nach der Vergiftung: In den letzten Zügen. Taube b: 31 Minuten nach der Injektion.

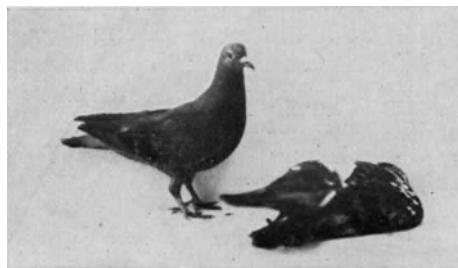


Abb. 19. Taube a: 34 Minuten nach der Giftspritze: Exitus. Taube b: 32 Minuten nach der Mischspritze: Völlig munter, bleibt auch weiterhin ohne Erscheinungen.

Taube b: 1 mg Strychnin gemischt mit 2,5 ccm 20%iger Detoxinlösung.

Ermüdung ein, bis das Tier zusammensank und auch wieder aufgerichtet nicht mehr stehen konnte. Bei fortschreitender Ermattung setzte dann starke Atemnot ein, die in Atemlähmung überging und in etwa 2 Stunden zum Exitus führte.

Wurde dagegen die gleiche Giftmenge von 5 mg Natrium arsenicosum zusammen mit 2,5—3,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung subcutan verabfolgt,

so trat zwar anfangs leichte Unruhe auf, die aber mehr auf der Injektion der immerhin großen Flüssigkeitsmenge beruhte, aber schon nach 20 Minuten, während die Kontrollen gerade begannen, durch Erbrechen die typischen Vergiftungssymptome zu zeigen, waren die Tauben wieder munter und blieben es auch anschließend. Es traten bei dieser Dosis weder Erbrechen noch irgendwelche Erscheinungen auf, die eine Auswirkung des zugeführten Arsens anzeigten.

**Phosphor.** Die tödliche Dosis von Phosphor bei Tauben wurde mit 5 mg subcutan festgestellt. Verwendet wurde Phosphor. solut. in 1%iger ölicher Lösung. Der Tod trat dabei nach etwa 48 Stunden ein. Die Tiere zeigten anfangs kaum Erscheinungen. Es setzte lediglich Freßunlust und Mattigkeit ein, die sich dann immer weiter steigerte, so daß die Tiere zusammensanken und in diesem Zustande verblieben, bis der Tod eintrat.

Erhielten aber die Tiere 2,5–3,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung, so überstanden sie die subcutan zugeführten 5 mg Phosphor, selbst dann noch, wenn das Detoxin 24 Stunden vorher bereits injiziert war. Außer etwas Müdigkeitsgefühl konnte selbst während einer Beobachtungszeit von 3 Wochen nichts festgestellt werden.

Um die Einwirkung des Detoxins auf die Leberveränderungen durch Phosphor näher zu studieren, wurden Tauben mit untertödlichen Dosen chronisch vergiftet.

In Abständen von drei Tagen erhielten die Kontrolltiere dreimal je 0,5 mg Phosphor subcutan.

Die Versuchstiere erhielten die gleichen Mengen Phosphor zu gleichen Zeiten, aber zugleich mit je 2,5 ccm 20%iger Detoxinlösung.

Drei Tage nach der letzten Spritze wurden die Tiere getötet und die Leber entnommen.

Die mit Phosphor vergifteten Tiere zeigten — bei einer wesentlichen Lebervergrößerung — makroskopisch wie mikroskopisch das Bild einer Fettleber, während die mit Detoxin entgifteten Tiere makroskopisch wie mikroskopisch das Bild einer normalen Leber aufwiesen.

**Nicotin.** 2 mg und 3 mg Nicotin subcutan lösten bei Tauben keine tödliche Wirkung aus. Die Tiere bekamen zwar Lähmungen, erholten sich aber wieder. Bei 4 mg gingen dagegen die Tiere zwischen 10 und 15 Minuten ein. Bei 5 mg waren die Erscheinungen noch weiter verstärkt. Sofort nach der Injektion trat die Lähmung der Extremitäten ein, die sich dann unter Hinzukommen von Krämpfen verstärkte.

Nach anfänglicher Atembeschleunigung setzte Atemnot ein, der dann Atemlähmung folgte und in etwa 8–10 Minuten trat Exitus ein.

Wurde den Tieren aber gleichzeitig 2,5–3,5 ccm 20%ige Detoxinlösung verabreicht, so trat keinerlei Lähmung ein, die Tiere fühlten sich zwar etwas unsicher und nach etwa 8 Minuten, während die Kontrollen schon eingingen, setzte Erbrechen ein. Nach etwa 20 Minuten war den Tieren ausser einem leichten Unsicherheitsgefühl nichts mehr anzumerken. Auch später konnte nichts Bemerkenswertes mehr festgestellt werden, mit Ausnahme, daß die Tiere Schlafbedürfnis bekamen.

**Phenol.** Die Versuche mit Phenol gestalteten sich schwieriger. Die Tiere wurden schon bei niedrigen Dosen schwer affiziert. Sie ließen die Flügel hängen und heftiges Zittern erschütterte den Körper. Nach 0,033, auch nach 0,066 und 0,10 g Phenol subcutan erholten sich die Tiere wieder; bei 0,133 g gingen

aber schon ab und zu Tiere ein, ebenso bei 0,20 g und 0,30 g. Als absolut sichere tödliche Dosis, bei der kein Tier durchkam, konnte erst 0,45 g Phenol festgestellt werden.

Die Tauben zeigten nach der subcutanen Injektion von 0,45 g Acid. carbol. sofort große Unruhe, heftiges Zittern am ganzen Körper, schlaffes Herabhängenlassen der Flügel und anschließend Schwächezustände, so daß sie zusammensanken. In diesem Zustand blieben dann die Tiere, bis nach 8–10 Stunden der Tod eintrat.

Eine Reihe von Tauben erhielten nun gleichzeitig subcutan die 0,45 g Phenol und 2,5–3,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung. Diese zeigten anfangs ähnliche Erscheinungen, wie die nur mit 0,45 g Phenol gespritzten Tiere. Die Einwirkungen waren aber deutlich abgeschwächt und nach einigen Stunden begannen die Tiere sich wieder zu erholen. Sie wurden wieder munterer und nach einem Tag war die Giftwirkung überwunden. Allerdings gingen uns bei 0,45 g Phenol zusammen mit 2,5 ccm 20%iger Detoxinlösung auch einige Tiere ein, so daß die Entgiftung bei Phenol eine uneinheitliche war.

**Adrenalin.** Für Tauben konnte bei subcutaner Injektion die tödliche Dosis für Adrenalin mit 5 mg festgestellt werden. Die Tiere zeigten wenig Erscheinungen, begannen später kränklich herumzusitzen, der Exitus trat nach ungefähr 20 Stunden ein.

Tauben, die neben 5 mg Adrenalin gleichzeitig 2,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung erhielten, konnten mit einigen Ausnahmen am Leben erhalten werden.

Intravenös injiziert bewirkte Adrenalin schon mit 0,1 und 0,2 mg den Exitus.

Auch hier konnte die Mehrzahl der Tiere durch gleichzeitige intravenöse Injektion von 2 ccm einer 20%igen Detoxinlösung gerettet werden.

**Digitoxin.** Während 0,1 und 0,15 mg Digitoxin subcutan bei Tauben keine besonderen Erscheinungen auslöste, führte 0,20 mg und 0,3 mg zum Tode. Wurde aber den Tieren gleichzeitig 2,5–3,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung subcutan oder 2 ccm intravenös injiziert, so gelang es auch hier, die meisten Tiere am Leben zu erhalten.

**Histamin.** Entweder kann sich Histamin in Lösung in den Ampullen zersetzen und dadurch unwirksam werden, oder es liegen andere Fehlerquellen vor, die wir nicht ermitteln konnten. Auf jeden Fall hatten wir mit Histamin in Ampullen verschiedener Lieferung recht variierende Ergebnisse.

Wir behandelten subcutan Meerschweinchen vom gleichen Gewicht mit Ampullenhistamin und konnten nur bei zwei Meerschweinchen mit 1,1 mg und 2 mg eine tödliche Wirkung erzielen. Die mit Detoxin gleichzeitig gespritzten Versuchstiere blieben am Leben.

Durch diese ungenauen Resultate veranlaßt, verwendeten wir Histamin in Substanz und als Versuchstiere Tauben. Subcutan erhielten wir bei Tauben bei 6 mg, selbst bei 8 mg keine tödliche Wirkung. Dagegen konnte die tödliche Wirkung intravenös bei 0,7–0,9 mg Histamin erhalten werden.

Die Tiere gingen nach intravenöser Injektion meist sofort ein.

Wir spritzten nun den Tauben wieder 2 ccm 20%iger Detoxinlösung in die eine Flügelvene vor und konnten dadurch die nachfolgende intravenöse Injektion von 0,9 mg Histamin in ihrer Giftwirkung völlig aufheben, so daß die Tiere am Leben blieben.

**Diphtherietoxin.** Wir verwendeten frisches Diphtherietoxin flüssig „Behring“ und erhielten mit der angegebenen Dosis letalis gleich 0,003 auf 250 g Gewicht bei Meerschweinchen den Tod in 4–5 Tagen.

Daraufhin injizierten wir 12 Meerschweinchen die doppelte letale Dosis, also 0,006 auf 250 g Gewicht und verabfolgten gleichzeitig subcutan 2,5 ccm einer 20%igen Detoxinlösung. Fünf Tiere überlebten, so daß bei 40% der Fälle die Entgiftung möglich war.

Weiterhin wurden Versuche mit Sublimat, Morphin, Hyoscyamin, Atropin gemacht. Infolge der großen Resistenz der betreffenden Tiere gegen diese Gifte konnten leider keine praktischen Ergebnisse erzielt werden.

## Über den Mechanismus der Entgiftungswirkungen.

Über das möglicherweise Zustandekommen dieser Entgiftungen liegen Untersuchungen von Keeser unter besonderer Berücksichtigung pharmakologischer Gesichtspunkte und andererseits von Weichardt unter besonderer Berücksichtigung allgemeinphysiologischer Tatsachen vor.

Was die Prüfung der Wirkung des Detoxins auf Gifte betrifft, so konnte E. Keeser folgendes feststellen:

Wurden Tauben 3–4 Stunden vor der subcutanen Injektion des Giftes 2 ccm 20%iges Detoxin intravenös injiziert, so vertrugen die Tiere die subcutane Applikation von vorher als absolut tödlich festgestellten Dosen von 4 mg NCH, 1 mg Strychnin nitricum, 4 mg Nicotinbase ohne oder mit leichten und schnell abklingenden Intoxikationserscheinungen.

Kaninchen konnte Keeser 6 mg/kg Strychnin subcutan ohne nennenswerte Erscheinungen verabfolgen, wenn er noch nach 4 Minuten 8 ccm 20%iges Detoxin intravenös nachspritzte.

Ebenso verhielt es sich mit Nicotin bei Kaninchen. Er gab subcutan 30 mg/kg, die sonst in 8–10 Minuten töteten, verabfolgte erst 4 Minuten nach der Giftspritze 8 ccm 20%iges Detoxin intravenös. Die Tiere blieben am Leben.

Von Phosphor stellte Keeser für Kaninchen die in drei Tagen tödliche Dosis mit 3 mg/kg subcutan fest. Da speziell die unter Detoxinwirkung stehende Leberfunktion nachgeprüft werden sollte, verabfolgte Keeser nur 2 mg/kg subcutan und außerdem zweimal täglich getrennt subcutan 10 ccm 20%iges Detoxin. Nach 48 Stunden wurden die Tiere getötet und bei gleichschweren Tieren ergab sich folgendes:

Das Kontrolltier ohne Detoxin zeigte ein Gewicht der Leber von 104 g, makroskopisch wie mikroskopisch das Bild einer Fettleber.

Das Versuchstier mit Detoxin wies ein Gewicht der Leber von nur 63 g auf, dabei makroskopisch wie mikroskopisch das Bild einer normalen Leber.

Außerdem konnte Keeser auch die entgiftende Wirkung des Detoxins bei Methylenblau nachweisen. Während 0,3 ccm einer 5%igen Methylenblaulösung bei Tauben intravenös shockartig zum Tode führten, konnte er 0,4 ccm der gleichen Lösung intravenös ohne besondere Nachwirkungen injizieren, wenn er den Tieren vorher 2 ccm einer 20%igen Detoxinlösung intravenös appliziert hatte.

Durch die eigenartigen Wirkungen des Detoxins auf Gifte verschiedenster Art veranlaßt, wurde im pharmakologischen Institut der Universität Berlin die Frage über den Wirkungsmechanismus des Detoxins bearbeitet.

Während die Entgiftung bei Cyan und Methylenblau schließlich mit der Schwefelkomponente des Detoxins eine Erklärung finden konnte, war es schwierig, sich eine Vorstellung über die Wirkungsart auf die Intoxikation z. B. durch Alkaloide zu gewinnen. Begreiflicherweise wurde die Möglichkeit physikalischer Vorgänge erörtert und in Erwägung gezogen, ob die durch das Experiment bewiesene bedeutende Herabsetzung der Giftwirkung nicht auf gewissen Resorptionshemmungen beruhen könnte. So, daß beispielsweise durch eine Verminderung der Permeabilität der Capillaren, wie diese durch verschiedene Substanzen, hauptsächlich kolloidaler Natur, bewirkt werden kann, eine Gefäßdichtung eintritt, die dann die zeitliche Resorption des applizierten Giftstoffes so weit hinauszögert, daß die volle Giftwirkung gar nicht in Erscheinung treten kann.

Eingehende Versuche im pharmakologischen Institut konnten diese Bedenken völlig widerlegen, denn erstens erwiesen sich die bekanntlich selbst in hohem Maße gefäßdichtenden Substanzen, wie z. B. Gummi arabicum und Gelatine gar nicht fähig, die Wirkung eines Giftes wie Cyankali, Nicotin oder Strychnin zu beeinflussen, zweitens konnte Keeser einwandfrei feststellen, daß Detoxin auf die Permeabilität der Gefäße gerade gegenteilig wirkt und somit statt einer Gefäßdichtung eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit eintritt, wie dies schon verschiedentlich auch bei Injektionen von Proteinkörpern anderweitig festgestellt werden konnte.

E. Keeser konnte nun durch Versuche mit Kollargol, Jodpräparaten und Chinin sehr interessante Feststellungen für den Wirkungsmechanismus des Detoxins machen. Von den Befunden Cohns ausgehend, daß nach intravenöser Injektion von kolloidalem Silber das Silber schon 3—5 Minuten nachher in der Leber erscheint, wo es in den Kupfferschen Sternzellen abgelagert wird, injizierte Keeser vier Kaninchen, von denen zwei Tiere 3 Stunden vorher 8 ccm 20%iges Detoxin intravenös erhalten hatten, von einer 1%igen Kollargollösung 30 mg/kg intravenös. Nach 3 Minuten wurden 2 Tiere durch Entbluten getötet. Die Leber des mit Detoxin vorbehandelten Tieres zeigte makroskopisch eine schwärzliche Verfärbung und mikroskopisch reichliche Ablagerung von Silber, wobei die Leber des Detoxintieres ebenso wie die Milz deutlich mehr Silber enthielt als die des Kontrolltieres. Als aber nach einer Stunde die beiden anderen Kaninchen getötet wurden, war dieser Unterschied nicht mehr erkennbar, die Leber beider Tiere enthielt gleich große Mengen Silber, das nicht in den Capillaren abgelagert war. Daraus folgert Keeser mit Recht, daß dieses Ergebnis gegen die Annahme einer Dichtung der Gefäße durch das Detoxin spricht, aber für eine Zunahme der Permeabilität.

Die Zunahme der Zellpermeabilität konnte besonders das Ergebnis eines anderen Versuches von E. Keeser mit Alival beweisen.

Er injizierte zwei Kaninchen, von denen das eine Tier 3 Stunden vorher 8 ccm 20%iges Detoxin intravenös erhalten hatte, subcutan je 2 ccm Alival-lösung = 0,1 Jod und stellte die Jodausscheidung im Urin fest. Dabei ergab sich bei dem vorbehandelten Tier eine bedeutend raschere Jodausscheidung, und zwar hatte dieses Tier in der 1.—4. Stunde 40%, in der 5.—9. Stunde 80% und in der 10.—23. Stunde etwa 100% mehr an Jod ausgeschieden als das

normale Tier. Während das normale Tier insgesamt innerhalb von 23 Stunden von den zugeführten 100 mg Jod 42,35 mg zur Ausscheidung brachte, hatte das detoxinierte Tier 94,15 mg, also beinahe die zugeführte Gesamtmenge wieder ausgeschieden.

Mit obigen Experimenten ist die Erwägung einer Wirkung durch Gefäßdichtung hinfällig geworden, und die Annahme, daß es sich bei der Entgiftung mit Detoxin um chemisch-physiologische Vorgänge handeln dürfte, weiterhin bekräftigt.

Von besonderer Wichtigkeit sind daher weitere Versuche von E. Keeser mit Chinin. hydrochloric. Er verabreichte 2 Kaninchen, von denen das eine Tier 3 Stunden vorher 8 ccm 20%iges Detoxin intravenös erhalten hatte, subcutan je 0,2 g Chinin. hydrochloric. Bei der Bestimmung der Chininausscheidung ergab sich gerade das umgekehrte Ergebnis wie bei Alival und dieser Befund bestätigte sich auch bei wiederholten Versuchen. Es schied nämlich bei Chinin das unvorbehandelte Tier in der gleichen Zeit mehr aus als das detoxinierte Tier, und zwar beinahe das Doppelte.

Daraus schließt Keeser, daß das Chinin im Organismus des Detoxintieres stärker zerstört war wie im vorbehandelten Tier. Diese Deutung stützte Keeser mit Feststellungen hinsichtlich der reduzierenden Eigenschaften, die die Reduktion von Jodaten, As<sup>5</sup>, Kakodylsäure, Pikrinsäure, Methylenblau unter Luftabschluß im Thermostaten bei 37° C ergaben, ferner mit der Beobachtung, daß sich in vitro bei Zusatz von HCN, Strychnin, Nicotin und anderer Alkaloiden eine Abnahme der SH-Gruppen des Detoxins ergab, und weiter noch mit der Beeinflussung der Phosphorvergiftung in vivo.

Es würde sich also nach diesen Feststellungen und Erklärungen die Entgiftung mit Detoxin ganz im Sinne des Organismus abwickeln. Denn der lebende Organismus vollzieht bekanntlich die Entgiftung schädlicher Substanzen dadurch, daß er zerstörbare Gifte, wie z. B. Alkaloide usw., durch oxydative und reduktive Prozesse zum Abbau und oft völligen Verbrennungen bringt, nicht zerstörbare dagegen, wie Jod, Metallverbindungen usw. durch synthetische Paarungen in eine leicht nierenpassagefähige Form überführt.

Somit stellt die Zufuhr von Detoxin eine Vermehrung der chemischen Reaktionsstoffe und eine Steigerung der Funktionsleistungen dar.

Auf diese Weise erklärt auch mein früherer Lehrer, Herr Professor Weichardt die Wirkung des Detoxins, und zwar daß sowohl direkte Abbindungsgruppen wie z. B. die HS-Gruppen, wie auch allgemein unspezifische Wirkungen im Sinne einer omnicellularen Leistungssteigerung in Frage kommen.

Weichardt weist dabei auf seine früheren Versuche der unspezifischen Beeinflussung von Giftwirkungen hin. Er konnte dabei zeigen, daß es bei optimal mit Proteinkörpern injizierten Tieren gelingt, die Erscheinungen von verschiedenen, in ganz geringen Mengen im Pausenversuch gespritzten Giften, die sich in erniedrigter Temperatur, Atemverlangsamung und Sopor zeigten, aufzuheben. Hierher gehören auch Versuche von Starkenstein, der ähnliche Feststellungen wie Weichardt machen konnte.

### **Aktivierungswirkung am Froschherz.**

Daß im Detoxin Gruppen vorhanden sind, denen eine besonders günstige leistungssteigernde Wirkung zukommt, konnte Weichardt noch mit anderen



Methoden nachweisen. So prüfte er die Einwirkung auf isolierte Organe und arbeitete am isolierten Froschherzen.

Die Wirkung von Eiweißspaltprodukten auf das erschöpfte Froschherz konnte Weichardt schon früher zeigen. Er arbeitete auch dieses Mal nach der schon erprobten und damals beschriebenen Versuchsanordnung, dabei ergab sich, daß das Detoxin schon in starken Verdünnungen eine deutliche Mehrleistung des Herzens veranlaßte. Er konnte feststellen, daß das Detoxin Gruppen enthält, die selbst in Verdünnung 1:3000 noch wirksam sind.

Die erschöpften Herzen erreichten nach Zufuhr von Detoxin 1:3000 Hubhöhen in ursprünglicher Höhe, ja übertrafen sie vielfach; eine Verlangsamung der Schlagfolge wurde wieder ausgeglichen. Wurde dann aber das Detoxin wieder mit Ringerlösung ausgespült, so sanken die Leistungen, so daß sie die geringen Werte der erschöpften Herzen zeigten. Wenn aber wiederum Neufüllungen mit Detoxin 1:3000 vorgenommen wurde, wurden die Leistungen alsbald wieder große. Weichardt folgert daraus, daß das Detoxin offenbar leicht direkt oder indirekt als Betriebsmaterial verwendet wird. Auf Grund dieser Wirkungen zieht Weichardt einen Vergleich mit den jüngst von Haberlandt isolierten sog. Herzhormonen und mahnt zur Vorsicht in der Verwendung des Begriffes Hormon, da im allgemeinen Extraktgemische, wie sie auch im Haberlandtschen Herzhormon vorliegen, nichts mit Hormonen zu tun haben und wie die Wirksamkeit des Detoxins beweist, derartige Stoffe auch aus der Haut isoliert werden können, die doch sicher für das Herz nicht als spezifisch angesehen werden kann.

Wertet man im Streit um die Spezifität und den Begriff Hormone die für das Detoxin einwandfrei festgestellten chemisch-physiologischen Eigenschaften dieser Substanz, zumal noch im Zusammenhang mit gleichzeitigen Arbeiten von Voegtlin über eine andere, dem Detoxin sehr verwandte und in ihm hinsichtlich der Grundstoffe beinahe bis zu 25% enthaltene Substanz (allerdings in einer anderen Verankerung), das Glutathion, das ebenfalls aus der Eiweißgruppe stammt, so dürfte sich in dieser Frage so manches klären.

## **Das Cystin-Cystein-Schwefelsystem als Auto-Oxydations-Reduktions-Element.**

Glutathion ist ähnlich wie Detoxin fähig, Arsen, Cyan und Methylenblau im lebenden Organismus zu entgiften. Voegtlin hat sich nun eingehend mit der Frage sowohl des physiologischen Angriffspunktes von Cyan und Arsen im Organismus, wie auch der Reaktion bei der Entgiftung dieser Substanzen durch Glutathion beschäftigt.

Voegtlin konnte damit wichtige Aufklärungen hinsichtlich des gesamten chemischen Reaktionskomplexes, der in allen lebenden Zellen vorkommt, bringen.

Zuerst konnte Voegtlin experimentell beweisen, daß die Wirkung von Arsen auf Protoplasma im wesentlichen an eine gewisse organische Schwefelzusammensetzung, die den Schwefel in der Sulfhydrylform enthält, gebunden ist. Er folgerte dies aus der raschen Bindungsmöglichkeit in vitro von Arsenoxyd und dessen organischen Derivaten mit Hydrosulfiden oder gewissen Schwefelverbindungen; aus der Anwesenheit von Sulfhydrylverbindungen im

Protoplasma, aus der Aufhebung der Giftwirkung der Arsenoxyde durch Zugabe großer Mengen von Sulfhydrylverbindungen und aus der Beeinflussung der Giftwirkung im Tierexperiment durch vorherige Injektion von Thioglycollat. Während Voegtlin anfangs mit allen möglichen Sulfhydrylverbindungen hinsichtlich einer wirklichen Entgiftung tödlicher Dosen von Arsen im Tierkörper keine besonderen Erfolge hatte, konnte er diese durch Verwendung des Glutathions, der Cysteinylglutaminsäure, bis zur  $1\frac{1}{2}$ -fachen Dosis letalis erreichen<sup>1</sup>. An Hand umfangreicher Vergleichversuche stellte Voegtlin fest, daß Glutathion für die Entgiftung des Arsenoxydes die günstigste Sulfhydrylverbindung darstellt und in dieser Eigenschaft auch dem Cystin-Cystein überlegen ist. Eine gewisse Entgiftung konnte Voegtlin sogar erreichen, wenn er per os genügende Mengen von Cystin und Glutaminsäure gab und nach drei Stunden Arsen injizierte. Diese Beobachtung ist besonders interessant für das in jüngster Zeit immer mehr in den Vordergrund tretende Ernährungsproblem.

Aus diesen Ergebnissen schließt Voegtlin, daß die Sulfhydrylgruppe des Glutathions den „Arsenreceptor“ des tierischen Protoplasmas repräsentiert. Dabei muß allerdings Voegtlin die Frage der Bildung und des Freiwerdens des Glutathions im Organismus offen lassen.

Glutaminsäure und Cystein finden sich nur im epithelialen Eiweiß verankert. In welcher Form entzieht sich allerdings noch unserer Kenntnis. Ein Freiwerden kommt nur durch einen Zellzerfall zustande, wie er bei der Muskelarbeit oder durch Reizwirkung eintritt.

Daß aber keineswegs die Zelle gezwungen ist, Glutathion als solches zu bilden, um Arsen entgiften zu können, wie Voegtlin annimmt, konnte ich mit Detoxin beweisen. Ob überhaupt, ganz eng umgrenzt, Glutathion als Arsenreceptor angesprochen werden darf, muß nach meinen Feststellungen noch offen bleiben.

Detoxin stellt, wie eingangs erwähnt, ein Spaltprodukt aus Deckepitheleiweiß dar. Es weist zwar einen hohen Gehalt an Sulfhydrylverbindungen in der Cystin-Cysteinform (etwa 10–13,2% Cystin), sowie einen hohen Gehalt an Glutaminsäure (etwa 10–12%) auf, wie aber diese beiden Aminosäuren in dem noch hochmolekularen Komplex verankert sind, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis. Auf alle Fälle ist eines sicher, daß freies Glutathion als solches nicht vorliegt.

Detoxin zeigt aber, im Vergleich zu Glutathion, gemessen an den Sulfhydrylgruppen, eine viel höhere und vielseitigere Entgiftungswirksamkeit. Gelingt es doch mit Detoxin, wie Herr Professor Buschke feststellen konnte, bei Tieren selbst bis zu  $2\frac{1}{2}$ -fache Mengen von Neosalvarsan so zu entgiften, daß die Tiere keine Schädigungen erleiden. Diese Wirkungen wurden übrigens auch klinisch bei Salvarsanvergiftungen mit positivem Erfolge nachgeprüft, während die Versuche in der gleichen Klinik mit Natriumthiosulfat negativ verliefen. Auf weitere Einzelheiten soll später eingegangen werden. Immerhin steht fest, daß der Organismus Cellulärsubstanzen von besonders hohem Gehalt an Cystin-Cystein und Glutaminsäure, wie z. B. in der Haut, besitzt, die er nicht bis zu seinen Aminosäuren aufzuspalten braucht, um zu den entgiftenden Substanzen zu gelangen; nach den Ergebnissen mit Detoxin hat es sogar den Anschein, daß noch höher molekulare Spaltprodukte günstiger wirken, da in ihnen die Vielheit

<sup>1</sup> Zu den Experimenten wurden Arsenoxyde, und zwar in Form der salzsauren Salze verwendet.

bewahrt ist, wie z. B. gerade im Detoxin der Tyrosingruppe eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Dies sind übrigens Anschauungen, die sich mit den immer geäußerten Ansichten Weichardts decken und auch in den Feststellungen bezüglich Proteintherapie Begründung finden.

Durch seine Ergebnisse bei Arsenoxyd mit Glutathion veranlaßt, hat Voegtlin die vielumstrittene Cyanreaktion im Organismus bearbeitet.

Cyan als ein auf die Zellatmung wirkendes Gift wurde zu Theorien über das normale Oxydationsreduktionsphänomen von den verschiedensten Seiten, so von Warburg (1925), Wieland (1922) und Thimberg (1918) herangezogen.

Warburg hat, veranlaßt durch seine Versuche mit Seeigeleiern, wobei er durch Hinzufügung von Spuren von Eisensalzen zu den Seeigeleiern die Atmung zunehmen sah, während Cyan die Atmung hemmte, die Theorie gefördert, daß das intracelluläre Eisen den sog. Sauerstoffträger des Atmungsfermentes darstelle. Voegtlin greift diese Theorie als einseitig an, weil sie wohl von der Feststellung ausgehe, daß Cyan das intrazelluläre Eisen schädige, aber des Gegenexperimentes ermangele, daß Eisen die Wirkung des Cyans aufheben könne.

In ausgedehnten Versuchsreihen mit den verschiedensten Eisensalzen, auch wie sie Warburg zu seinen Seeigeleerversuchen verwendete, konnte Voegtlin finden, daß jede entgiftende Einwirkung auf Cyan fehlt. Er stellte dies mit Ratten fest, denen er vorher maximale Dosen von Eisensalzen injizierte und nachher einfach tödliche Dosen Cyannatrium verabfolgte. Dabei konnte er keines der Tiere retten. Als auch Voegtlin die gleiche Wirkungslosigkeit des Eisens auf Arsen — Warburg betrachtete die arsenigen Säuren ähnlich wie die Cyanide für ein spezifisches Gift für intracelluläres Eisen — im Experiment nachweisen konnte, war die vielumstrittene Theorie, daß das Eisen in den Zellen das oxydative reduktive Atmungselement darstelle, gewissermaßen als haltlos widerlegt. Da aber Glutathion einen Schutz gegen Arsen gewährte, erlangte die Möglichkeit Bedeutung, daß Glutathion oder irgendeine andere organische Schwefelverbindung als biologischer Schutz gegen Cyanvergiftung wirksam ist.

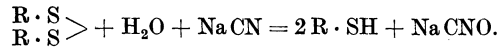
Diese Anschauung konnte Voegtlin an ausgedehnten Tierversuchen beweisen. Er konnte auch hier die Wirksamkeit der Sulphydrylverbindungen des Organismus feststellen. Bei den Versuchen mit Thioglycolat, Cystin-Cystein und Glutathion zeigten sich auch hier Cystin und dessen Derivate als die wirksamen Körper, während Thioglycolat eine nur geringe Wirksamkeit aufwies.

Zur Entgiftung von Cyan benötigte er ungefähr ein Verhältnis von 5 bis 10 Atomen Schwefel der betreffenden Sulphydrylverbindungen auf jedes Molekül Cyannatrium. Interessant ist die Feststellung, ob nicht auch andere physiologische Bestandteile der Gewebe eine Cyan entgiftende Wirkung besitzen. Voegtlin konnte aber bei gleicher Versuchsanordnung Glucose, Tyrosin, Glutaminsäure, Leucin, Histidin, Glycin und Kreatinin als wirkungslos finden. Diese Tatsache, zumal auch die Unwirksamkeit der Glutaminsäure, unterstützt die Ansicht, daß die entgiftende Wirkung des Cystins und seiner Derivate auf der organischen Schwefelgruppe beruht.

Bei weiteren Untersuchungen über die chemische Reaktion der Entgiftung kommt Voegtlin zu dem Resultate, daß Cyan ein spezifisches Gift des Gewebs-

schwefelsystems ist und das Cyan-S-S-Schwefel zu SH-Schwefel reduziert mit gleichzeitiger Oxydation von HCN zu HCNO.

Das Cyanid wurde also zu Cyanat oxydiert unter folgender Gleichung:



Dabei konnte Voegtlin zeigen, daß Cyanat 32mal weniger giftig wirkt als Cyanid. Voegtlin gibt aber gleichzeitig zu, daß ein Teil des Cyans auch in Sulfocyanat umgewandelt wird, wie dies im allgemeinen früher angenommen wurde.

Diese Erklärungen decken sich insofern mit den früheren Feststellungen, als z. B. Lang beobachtete, daß von HCN, der per os in kleinen Mengen während 4 Tagen eingeführt wurde, nur  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$  HCN in Form von Sulfocyanat wieder erschien. Fälschlich schloß man früher daraus, daß ein viel größerer Teil, vielleicht sogar alles des eingeführten HCN, in Sulfocyanat verwandelt wurde, Pollak widerlegte jedoch, daß eine Zerstörung des Sulfocyanats im Körper stattfindet.

Die Feststellung Voegtlins, daß Cyanid durch das Cystin-cysteinsystem zu Cyanat oxydiert wird, hat für die Wertung der biologischen Funktionen dieser SH-Gruppen eine außerordentliche Bedeutung. Denn diese Art der Entgiftung bringt einen besonders schönen Beweis für die Anschauung, daß das Schwefelsystem für die Unterhaltung der normalen biologischen Oxydationsreduktionen erforderlich ist und Störungen in diesem System durch die Wirkung gewisser Gifte den Tod herbeiführen.

Voegtlin weist darauf hin, daß das Schwefelsystem des Cystins und seiner Derivate zur Regulierung des Gleichgewichtes gehört und diese Regulierung ein Gleichgewichtsventil der Gewebeelektronen ist.

Seitdem Heffter auf die Möglichkeit einer Beziehung der SH-Gruppen der Eiweiße zu den reduzierenden Eigenschaften des Säugetiergewebes hingewiesen hat, hat die Anschauung immer mehr Fuß gefaßt, daß die Schwefelverbindungen ein wesentlicher physiologischer Gewebsbestandteil sind, die an den biologischen Oxydationsreduktionserscheinungen beteiligt sind. Beweise für die physiologische Bedeutung der Schwefelgruppe konnten die Arbeiten Hopkins über Glutathion sowie die Meyerhoffs über die Thioglycolsäure und Cystein erbringen. Voegtlin hat durch seine Experimente aber eine gewisse Klarheit in die vielumstrittenen Reaktionsfunktionen des Organismus bringen und gleichzeitig zeigen können, daß zugeführte Sulfhydrylgruppen in das Oxydationsreduktionssystem eingreifen.

Die Ergebnisse mit dem Hauteiweißderivat Detoxin können diese Feststellungen nicht nur bestätigen, sondern tragen sicher zur weiteren Aufklärung der biologischen Organprozesse bei.

Eines darf heute als feststehend betrachtet werden, daß der Organismus in seiner Eiweißgruppe über gewisse isolierbare Stoffe verfügt, die für die verschiedensten biologischen Prozesse mit verantwortlich sind.

Wie im Detoxin gefunden werden konnte, sind diese Stoffe in besonders hohem Maße in der Haut und den epithelialen Organteilen vorhanden. Sieht man von den differenzierten Feinheiten ab, so findet sich diese Gruppe über den ganzen Organismus verteilt, allerdings mit dem Unterschied, daß sie in

manchen Organteilen außerordentlich spärlich, an anderen, wie z. B. dem Deckepithel, reichlich angehäuft auftritt.

Dieses Vorkommen derartig biologisch hochwertiger Gruppen mahnt aber zur Vorsicht, Extrakten irgendwelcher Organe, von denen man eine Wirkung feststellen konnte, gleich eine spezifische Wirkung zuzuschreiben, zumal noch als sog. Hormone, so lange nicht bewiesen ist, ob es sich nicht um Stoffe vom Charakter des Detoxins handelt.

Die Wirkungsgruppe des Detoxins ist aber, wie auch anschließend noch bewiesen werden soll, eine allgemein unspezifische mit spezifischer Richtung, da sie sich auf Allgemeinfunktionen des Organismus erstreckt, allerdings in spezifischer Richtung der epithelialen Komponente, die auch das Oxydationsreduktionssystem beherrscht.

## Eiweißzerfall und Reiztherapie.

Unwillkürlich wird man hier an gewisse Vorgänge der unspezifischen Proteinkörpertherapie erinnert, und daß bei der Weichardtschen omnicellulären Leistungssteigerung (Protoplasmaaktivierung) das Oxydationsreduktionssystem eine große Rolle spielt, ist sicher anzunehmen. Weichardt hat schon früher die Anschauung ausgesprochen, daß es sich bei den leistungssteigernden Faktoren, die nach Proteinkörperinjektionen in Erscheinung treten, um Eiweißspaltprodukte handeln müsse.

Überhaupt hat uns das Studium der physiologischen Vorgänge, wie sie durch die Reiztherapie ausgelöst werden, manchen wertvollen Einblick in die Abwehrfunktionen des lebenden Organismus gebracht.

Dies war auch der Weg, der mich zum Detoxin führte.

Schon vor 12 Jahren interessierte mich der Zusammenhang der unspezifischen Immunität mit der stofflichen Materie.

Bier war wohl wieder der erste der neueren Chirurgen, der den klinischen Wert von sachgemäß ausgeführten Bluttransfusionen erkannte und es aussprach, daß das Wirksame dabei nicht der Blutersatz sei, sondern daß die gute Wirkung auf anderen Momenten beruhen muß. Er hat dabei vor allem das Heilfieber und die Heilentzündung im Auge.

Schittenhelm und Weichardt hatten eingehends Studien über die Temperaturkurve, die Leukocytose, die Stickstoffausscheidung und das allgemeine klinische Bild nach Eiweißinjektionen verschiedener Art bei verschiedenen Tieren angestellt.

Dabei wurde klargestellt — was übrigens von den verschiedensten Seiten später bestätigt werden konnte — daß nach parenteraler Einverleibung von Proteinkörpern ein Reizeffekt ausgelöst wird, der nicht nur individuell zustande kommt, sondern auch von der Art des injizierten Proteinkörpers abhängt wie auch von der Art der Sensibilisierung durch Krankheitserreger.

Die nicht spezifisch vorbehandelten oder spezifisch eingestellten Zellen werden durch Proteinkörperbehandlung in ihrer Beschaffenheit so verändert, daß sie nicht qualitativ, wohl aber quantitativ anders reagieren wie vorher, bei richtiger Dosierung meist im Sinne einer Leistungssteigerung. Die Anregung, die Aktivierung durch Proteinkörper, die Weichardt als omnicellular ansieht, schließt nicht irgendeine qualitative Funktionsänderung in sich, wenigstens fehlt für

diese Annahme bisher jeder bindende Beweis. Der Organismus beansprucht bei unspezifischer Therapie keine neue Art der Verteidigung, wahrscheinlich überwindet er Infektion und Intoxikation durch keine anderen Mittel als die, welche immer zu seiner Verfügung stehen.

Eine ganze Reihe von physiologischen Vorgängen bei unspezifischer Therapie wiesen eine große Ähnlichkeit mit solchen Prozessen auf, die der normale Organismus natürlicherweise zum Abwehrkampf gegen Infektionskrankheiten benutzt.

Das Wesentliche sind die gleichartigen Stoffwechselbeeinflussungen. Speziell scheint der Eiweißstoffwechsel verändert, der Fett- und Kohlehydratstoffwechsel normal zu sein. Daß das N-Gleichgewicht nach der parenteralen Einführung von Proteinen und ihren Spaltprodukten klinisch und experimentell bedeutende Schwankungen zeigt, konnten nicht nur Schittenhelm und Weichardt, sondern auch noch eine Reihe anderer wie Dubois, Manoiloff, Hirsch und Leschke, Breeds usw. nachweisen, und zwar daß die Gesamtstickstoffausscheidung des Urins oft um 20% bis 30% erhöht war. Da die ausgeschiedenen N-Mengen viel hochgradiger waren, als daß sie auf das eingespritzte Eiweiß zu beziehen gewesen wären, so mußten sie also aus dem Körpereiweiß stammen. Wir haben es also mit einer Einschmelzung von eiweißhaltigem Zellmaterial zu tun.

Daß diese Veränderungen im Eiweißstoffwechsel mit den immunisierenden Prozessen, wie sie sich bei infektiösem Fieber abspielen, zusammenhängen, ließ sich durch verschiedene Beobachtungen beweisen. So konnte Marenglu bei Arbeiten über den Stoffwechsel mit Diphtherietoxin immunisierter Pferde zeigen, daß das Serum der Tiere nach der Toxineinverleibung nur in jenen Fällen immunisierende Eigenschaften aufwies, in denen die Injektion von einer starken Vermehrung des Eiweißzerfalles gefolgt war. Weiterhin zeigen die Experimente von Friedemann und Isaac, daß der immunisierte Organismus gegenüber dem normalen eine höhere Fähigkeit erwirbt, artfremdes Eiweiß zu zerlegen. Diese Eigenschaft geht aber, wie F. Kraus sich ausdrückt, gewissermaßen mit einer „Umstimmung“ des Organismus einher, die bezüglich des Eiweißstoffwechsels zu unerwünschten Nebenerscheinungen führt. Es geriet dabei nicht nur das artfremde, sondern auch das eigene Eiweiß in Zerfall.

Die Werte der Steigerung des Eiweißzerfalles beim fiebernden Menschen können ganz exorbitante sein, wie sie kaum bei anderen Zuständen beobachtet sind. So sah Engel in einem Falle von Typhus abdominalis während eines achttägigen Zeitraumes täglich 68 g Eiweiß in Verlust geraten. Svenson berichtet über ein Stickstoffdefizit bei Pneumonie, das am 4. und 5. Tage, unmittelbar vor der Krise, sogar je 20 g N, d. h. mehr als den täglichen Eiweißumsatz eines gesunden Menschen betrug. Nach F. Kraus sind Verluste von 500 g Muskelfleisch pro Tag bei Pneumonie nichts Seltenes.

Aus all diesen Versuchen geht unzweifelhaft die enorme Bedeutung der stofflichen Materie, vor allem die des Körpereiweißes für die Immunisierungsvorgänge hervor:

Wie schon Weichardt die bestimmte Ansicht aussprach, daß für eine omniscelluläre Leistungssteigerung Eiweißspaltprodukte verantwortlich seien, so reifte in mir die Überlegung, daß es sich hierbei um Spaltprodukte handeln müsse, die physiologisch wie chemisch besondere Eigenschaften aufweisen

mußten. Allein die Befunde, daß bei der parenteralen Einverleibung Eiweiß und deren Spaltprodukte sowohl hinsichtlich ihrer Abstammung wie auch ihrer Abbaustufe die stärksten Unterschiede zeigten, mußte zu denken geben. Um die wirksamen Gruppen auffinden zu können, galt es daher zuerst, die nötigen Fingerzeige aus den verwickelten physiologischen Vorgängen zu gewinnen.

## Die Relation zwischen Epithel- und Bindegewebszelle.

Interessante Rückschlüsse ergeben sich dabei, wenn man bei der Differenzierung von den einzelnen Zellarten ausgeht, und zwar von den für unser Thema wichtigen der Epithel- und der Bindegewebszelle.

Das physiologische wie auch klinische Bild zeigt eindeutig, daß die Einschmelzungen an Zellenmaterial bei Infektionskrankheiten sich in keiner Weise gleichmäßig vollziehen, im Gegenteil, der Prozeß verläuft völlig einseitig, und zwar verhalten sich die Zellarten dabei auffallend ähnlich wie bei einem anderen zur Genüge bekannten Bilde, dem der Erscheinung des Alterns.

Die Reaktion vollzieht sich fast ausschließlich auf Kosten des hochaktiven epithelialen Zellmaterials. Daß in hohem Maße die reaktionsfähigen Anteile des Muskeleiweißes zum Zerfall kommen, ist schon erwähnt. Aus dem Purinstoffwechsel bei Fiebernden läßt sich dies auch nachweisen. So finden Lambert und Wolff bei Pneumonie eine hohe Kreatininausscheidung, die nach der Krise schnell sank. Af Klercker gibt ebenfalls eine deutliche Kreatininvermehrung im Fieber an. Stickstoffzerfall und Kreatininausscheidung gehen dabei im Gegensatz zur Norm annähernd parallel. Ziemlich konstant erwies sich das Zusammenreffen von Steigerungen der Kreatininausscheidung mit N-Verlusten im Fieber. Da sonstige N-Verluste, wie z. B. im Hunger, nicht mit Vermehrung der Kreatininausscheidung einhergehen, muß die Steigerung im Fieber wohl auf Rechnung der spezifischen infektiösen Ursache gesetzt werden.

Das Kreatinin ist aber ein wesentlicher Bestandteil des Muskelprotoplasmas und somit kann die Ausscheidung des Kreatins nur auf ein Einschmelzen von Muskelsubstanz im Fieber hinweisen.

Noch deutlicher zeigt sich die Inanspruchnahme des epithelialen Materials in der Epidermis, dem verhältnismäßig reinen Epithel. Sind doch gerade bei länger dauernden oder chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten die auftretenden Anomalien im Aufbau der Haut, vor allem der Epithelschicht zu bekannt, als daß ich hier näher darauf eingehen müßte. Es treten speziell in der Haut nicht nur vorübergehende quantitative Veränderungen auf, meist sind auch qualitative oft lang andauernde Schädigungen festzustellen.

Diese Inanspruchnahme der Eiweißgruppen der Epithelzellen für die Abwehrevorgänge des Organismus beschränkt sich aber in keiner Weise lediglich darauf, wir sehen den gleichen Prozeß in ähnlicher Weise bei Phosphor- und Arsenvergiftungen, überhaupt bei Schädigungen verschiedenster Art; am deutlichsten aber, wie schon erwähnt, bei den Erscheinungen des Alterns.

Da sich beim Altern diese Vorgänge nicht so akut abspielen und bei verhältnismäßig langsamer Auswirkung eine ausgedehnte Beobachtungszeit gestatten, ist hier das Verhalten der einzelnen Zellarten eingehendst untersucht und gerade dem Verhalten der Epithel- und Bindegewebszelle besonderes Interesse entgegengebracht worden.

An sich ist der vielzellige Organismus mit einer ständigen Regenerierung seiner Zellen beschäftigt. Ein sehr beträchtliches Zellenmaterial wird im Körper dauernd vernichtet und durch neugebildete Zellen ersetzt, so daß gelegentlich die Behauptung aufgestellt wurde, daß der Organismus und somit auch das menschliche Individuum nach einer Reihe von Jahren infolge seiner fortwährenden Erneuerung sozusagen ein ganz anderer geworden sei. So wird z. B. die Lebensdauer der roten Blutkörperchen, die von vornherein zum Untergang bestimmt sind, kaum auf einige Wochen geschätzt. Erst mit einem beginnenden Stillstand in der Zellteilung beginnt auch das Altern, und zwar mit der einsetzenden Atrophie der Nerven- und Epithelzelle.

Dies wäre soweit alles leicht begreiflich; denn daß eine Zellart im Laufe der Jahre durch Schädigung verschiedenster Art ihr Teilungsvermögen einbüßen kann, ist ohne weiteres klar. Kompliziert wird die Materie aber, sobald wir uns dem Verhalten der anderen eiweißhaltigen Zellart, der Bindegewebszelle, zuwenden. Eigentlich wäre anzunehmen, daß bei einer Schädigung der Epithelzelle auch eine solche der Bindegewebszelle bedingt sei; denn beide bestehen aus Eiweißgrundstoffen. Dies ist aber nicht nur der Fall, sondern während die Epithelzelle der Atrophie verfällt und einzuschmelzen beginnt, verstärkt sich das Wachstum der Bindegewebszelle und es kommt zu der für das Altern so typischen Bindegewebshyperplasie. Dieser Vorgang ist aber in keiner Weise eine Erscheinung des Alterns, sondern jedwede Schädigung der Epithelzelle hat ein anormales Wachstum der Bindegewebszelle zur Folge. Überall, wo epitheliales Gewebe zum Absterben kommt, beginnt sich als Ausfüllsel das Bindegewebe an seine Stelle zu setzen.

Eine Aufklärung dieser Kontraste können wir durch Wertung gewisser Ergebnisse der Zellzüchtungen im Einklang mit chemischen Befunden hinsichtlich der Bestandteile der beiden Zellarten finden.

Während es Carrel nach Klärung der Versuchsbedingungen gelang, Bindegewebe verhältnismäßig leicht zu züchten, war dies bei der Epithelzelle lange nicht möglich. Bindegewebe wächst aus allen Organteilen heraus und kann Jahre hindurch weitergezüchtet werden. Die Deckzelle dagegen ist außerordentlich empfindlich, nur unter ganz schwierigen Bedingungen ist es überhaupt gelungen, sie zu züchten. Rhoda Erdmann weist ebenfalls auf diese Schwierigkeiten hin.

Diese Erscheinung findet eine Erklärung darin, daß die Lebensbedingungen der Bindegewebszelle anspruchslosere sind als die der Epithelzelle.

Bei diesen Wachstumsversuchen konnte nun Rhoda Erdmann eine Feststellung machen, die mir für die Beurteilung des gegenseitigen Verhältnisses zwischen Epithel- und Bindegewebszelle außerordentlich wichtig erscheint.

Es gelang durch das Vorhandensein von genügend Epithelzellen, das Wachstum der Bindegewebszelle einzuschränken und sogar zu sistieren.

Dieser Befund deckt sich völlig mit den physiologischen Vorgängen im lebenden Organismus. Im gesunden Organismus sehen wir eine begrenzte Entwicklungsfähigkeit des Bindegewebes, so lange die Epithelzelle ihr normales Teilungs- und Regenerationsvermögen besitzt. Treten aber Schädigungen der Epithelzelle durch Infektion, Intoxikation oder Altersvorgänge ein, so beginnt ein unregelmäßiges Wachstum der Bindegewebszelle, das zur Bindegewebshyperplasie führt.



Es ist also auch im Zellzüchtungsexperiment sichergestellt, daß von seiten der Epithelzelle eine direkte Beeinflussung der Bindegewebszelle vorliegt und daß die Schädigung der Epithelzelle das Primäre sein muß, während das anormale Wachstum der Bindegewebszelle erst sekundär erfolgen kann.

Diese Unterschiede im physiologischen Verhalten der einzelnen Zellarten müssen aber auch eine chemisch-physikalische Verschiedenheit bedingen, da anders keine Erklärung für die verschiedenen Lebensbedingungen und die gegenseitige Beeinflussung zu finden wäre.

Bei der chemisch-physikalischen Betrachtung dieses Phänomens muß man sich vergegenwärtigen, daß hinsichtlich dieser beiden Zellarten und ihrer Bestandteile im Organismus äußerst zahlreiche Zwischenstufen in Frage kommen.

Je weiter jedoch die Ausbildung der einzelnen Zellarten zu den ausgeprägten und reinen Formationen fortschreitet, desto deutlicher wird der chemische Unterschied.

Die chemischen und physikalischen Gegensätze werden immer krasser, bis sich zuletzt in der Substanz des verhornten Deckepithels — dem Keratin — das größte Extrem gegenüber der Substanz des reinsten Bindegewebes — der Kollagen — herausgebildet hat.

Der chemische Unterschied dieser beiden Substanzen kennzeichnet sich nicht nur in seiner Reaktion, sondern auch durch den Gehalt an Aminosäuren. Unna weist betreffs der Zusammensetzung des Kollagens auf das — auch aus den Färbungen hervorgehende — Überwiegen der basischen Aminosäuren Arginin, Lysin und Hystidin gegenüber den sauren, Glykokoll, Glutaminsäuren, Leucin, Phenylalanin, Prolin und Oxyproyridincarbonsäure hin, denn das Kollagen erscheint ihm als alkalisches Produkt der Bindegewebszelle, wie das Keratin als das saure Produkt der Stachelzellen des Deckepithels. Dabei fehlen dem reinen Kollagen die stark reduzierenden Aminosäuren Tyrosin, Cystin und Tryptophan. Besonders reich gerade an diesen stark reduzierenden Aminosäuren Cystin, Tyrosin und Tryptophan ist dagegen das Keratin. Gewisse Keratine weisen einen Gehalt von Cystin mit bis zu 14<sup>0</sup>/<sub>0</sub> auf, Tyrosin bis zu 3,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, Tryptophan etwa 0,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

So zeigt sich hier ein großer Unterschied in den Bausteinen des Eiweißkomplexes der beiden Zellarten in ihrer ausgeprägten Form.

Daß diese Unterschiede für das verschiedene Verhalten der beiden Zellarten im Fieber, bei der Reiztherapie, beim Altern usw. von Bedeutung sein müssen, dürfte nicht zu leugnen sein. Um aber diese Bedeutung wirklich zu erfassen, ist es notwendig, auf die biologische Wertigkeit der einzelnen Aminosäuren näher einzugehen.

## Die biologische Wertigkeit der Eiweißarten und ihrer Bausteine.

Das Eiweißmolekül, oder den modernen Feststellungen entsprechend ausgedrückt der Eiweißkomplex, ist durch Modifikation verschiedenster Art aus der verhältnismäßig geringen Anzahl von Aminosäuren, die immer wiederkehren, zusammengesetzt. Es sind dies: die aliphatischen, die aromatischen und die heterozyklischen Aminosäuren. Wie die betreffenden Aminosäuren schon durch ihre chemische Konstitution verschieden sind, so hat vor allem

die physiologische Forschung gezeigt, daß sie hinsichtlich ihrer diesbezüglichen Wertigkeit ebenso verschieden sind. Vor allem wissen wir heute, daß der Organismus gewisse Aminosäuren unmöglich selbst synthetisieren kann, auf sie aber zur Abwicklung seiner Lebensvorgänge unbedingt angewiesen ist, so daß er bei der Entziehung auch nur einer dieser Aminosäuren in der Nahrung an typischen Ausfallserscheinungen zugrunde geht. Andererseits finden wir aber auch eine Reihe von Aminosäuren, die der Organismus aus anderen, nicht eiweißartigen Grundstoffen selbst erzeugen kann.

Betrachtet man nach diesen Ergebnissen die einzelnen Aminosäuren, so kommt man zu interessanten Zusammenstellungen.

Es kommen in unserer Nahrung wie in unserem Organismus Aminosäuren vor, die anscheinend als Vorstufen der synthetischen Bildung im Pflanzenorganismus für den menschlichen Körper minderwertig sind, Asparagin und Glutamin (Schulze).

Ähnlich verhält es sich mit den Diaminomonocarbonsäuren, von denen nur Lysin als für den wachsenden Organismus notwendig betrachtet wird. Arginin und Ornithin hängen im engsten Sinne voneinander ab (Ellinger), was schon aus den Produkten der Fäulnis hervorgeht; denn aus Arginin bildet sich zunächst Ornithin (Ackermann) und dann erst Tetramethyldiamin. Im Tierkörper zeigen diese beiden Diaminosäuren keine physiologische Wirksamkeit. Der Arginingehalt der Organe wird bei Verfütterung argininreicher Materialien (Leim) nicht erhöht.

Über die unbedingte Notwendigkeit von Lysin gehen die Meinungen noch auseinander, doch wird es als wenig wahrscheinlich angesehen, daß mit völlig lysinfreier Nahrung Stickstoffgleichgewicht erzeugt werden kann (Henriques).

Leucin und Valin nehmen ebenfalls eine ziemlich untergeordnete Stellung ein.

So bleiben noch die Derivate der Aminopropionsäure. Hierzu gehören die als unbedingt für den Organismus lebensnotwendig festgestellten Aminosäuren.

Es sind dies die Aminosäuren mit einem Benzolring sowie die schwefelhaltige Aminosäure.

Vom Benzolring wissen wir, daß ihn der menschliche Körper wohl teilweise aufzuschließen und abzubauen, aber nicht synthetisch aufzubauen vermag. Daraus ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit für Tryptophan (der Indolaminopropionsäure) und Tyrosin (der Oxyphenylaminopropionsäure). Zugleich sehen wir die Verwandtschaft zwischen Phenylalanin (der Phenylaminopropionsäure) und Tyrosin (der Oxyphenylaminopropionsäure) (Neubauer), wobei wir physiologisch wissen, daß in gewissem Sinne der Körper diese beiden Aminosäuren gegenseitig ergänzen kann (Blum).

Eine weitere Aminopropionsäure ist das Cystin mit seinem hohen Schwefelgehalt (die Diaminodithiodilactylsäure). Bei Betrachtung der chemischen Konstitution des Cystins, Tyrosins und Tryptophans ergibt sich für Alanin (der Aminopropionsäure) und Serin (der Aminooxypropionsäure), daß diese nur Bausteine der vorhergenannten sind.

Bei Isoleucin (der Aminomethyläthylpropionsäure) und Histidin (der Imidazolaminopropionsäure) ist ein ähnliches Verhältnis anzunehmen.

So bleiben also im großen ganzen für den lebenden menschlichen Organismus als unbedingt notwendige und ausschlaggebende Aminosäure übrig: Cystin, Tyrosin, Tryptophan und in gewissem Sinne Lysin. Wir können also unter

den das Eiweißmolekül bildenden Teilen unterscheiden zwischen hochwertigen und minderwertigen Anteilen.

Der Wert der Eiweißmoleküle, oder besser ausgedrückt der Eiweißkomplexe, charakterisiert sich deshalb durch die in denselben vertretenen Aminosäuren, ist aber abhängig von der gegenseitigen Bindung derselben. Gerade dem zweiten Moment, der gegenseitigen Bindung, hat man vom physiologischen Standpunkt viel zu wenig Beachtung geschenkt und doch liegt hierin mit einer der Hauptfaktoren für die Reaktionsfähigkeit. Die frühere Fischersche Anschauung, daß das Eiweißmolekül aussehe wie eine Kette mit den verschiedensten Aminosäuren als Gliedern ist längst verlassen, auch ist die Vorstellung einer Kugel aus verschiedenen Schichten mit diversen Tatsachen unvereinbar.

Zwar ist der Aufbau des Eiweißmoleküls noch lange nicht enträtselt, aber man weiß heute doch, daß die einzelnen Aminosäuren nicht nur als Peptide verbunden sind, sondern daß vor allem zahlreiche Anhydridverbindungen auftreten, daß das einzelne Eiweißmolekül wieder in ganz bestimmte Gruppen zerfällt, die wieder unter sich eine feste eigenartige Zwischenverkopplung aufweisen.

In diese komplizierte Materie haben jüngste Forschungen von Bergmann eine weitere Klärung gebracht. Der Begriff der Riesenmoleküle der Eiweißkörper darf als ziemlich erledigt gelten. Man kann die Eiweißkörper heute als Komplexe ansehen, die aus Grundkörpern mit einem verhältnismäßig kleinen Molekül bestehen, wobei diese Grundkörper durch assoziative Kräfte elektrischer Natur zusammengehalten sind.

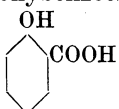
Dabei konnte Bergmann den Nachweis erbringen, daß — entgegen der bisherigen Annahme — die betreffenden Grundkörper nicht als solche in dem vergrößerten Gebilde vorliegen, sondern unter Verlust ihrer Individualität ein völlig neues Gebilde geschaffen haben. Da es sich aber hierbei um Kräfte elektrischer Natur handelt, die durch Abstoßung und Anziehung ganz bestimmte räumliche Gebilde zusammenhalten und von anderen trennen, ist die Beschaffenheit der Grundkörper für die Bildung des Riesenkomplexes nicht gleichgültig.

In diesen Grundkörpern sind die niedrigsten Bausteine wieder unter sich gebunden.

Daraus ist ohne weiteres klar, daß selbst bei dem Auftreten oft gleicher Bausteine (Aminosäuren) durch die Mannigfaltigkeit der Gruppierung und Kuppelung einerseits hochaktive, andererseits völlig indifferente Körper bedingt sein können.

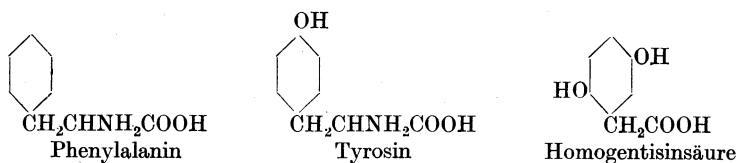
Physiologisch ist diese Tatsache besonders beim Eiweißzerfall zu werten, der für die Proteintherapie das meiste Interesse bietet.

Es treten je nach Eiweißart und Angriffsart Spaltungsprodukte verschiedenster Art auf. Wie mannigfaltig wieder hier die Reaktionsfähigkeit beeinflußt werden kann, ergibt sich aus ganz einfachen Beispielen. Wir dürfen nur den Benzolring als solchen betrachten. Daß allein ortho-, meta- und para-Stellung jeweils die physiologische Wirkung völlig ändern, ist zur Genüge bekannt, denn während beispielsweise Para- und Metaoxybenzoesäuren unwirksam sind, löst

die Orthoverbindung die Salicylsäure  die bekannten energischen

Wirkungen aus.

Aus der Alkaptonurie wissen wir aber weiter, daß der Organismus nicht nur an der Seitenkette, sondern auch am Benzolkern durch gleichzeitige Oxydation und Reduktion Veränderungen vornehmen kann. So entsteht aus dem Phenylalanin und Tyrosin die Homogentisinsäure.



Man betrachte nur diese drei Formeln. Während Phenylalanin nur eine reaktionsfähige Carboxylgruppe aufweist, besitzt Tyrosin schon neben der Carboxylgruppe eine weitere reaktionsfähige OH-Gruppe; in der Homogentisinsäure finden wir dagegen sogar 2 OH-Gruppen. Die Fähigkeit der Reaktion und Bindung ist also eine ganz andere geworden.

Daß Anhydridbindung in den Eiweißen vorkommt, war schon eine Feststellung von Abderhalden. Bergmann konnte aber die besondere Wichtigkeit der Anhydride für die Eiweißgrundkörper nachweisen.

Alle diese Umstände sind für die Zellvorgänge von ganz außerordentlicher Bedeutung.

Diese erwähnten Besonderheiten bezüglich der biologischen Wertigkeit der Einzelbausteine (Aminosäuren) und innerer Bindungsform treten aber in ganz augenfälligem Maße bei der wohlcharakterisierten Klasse der Gerüsteiweiße auf.

## Keratin und Kollagen.

Die Gerüsteiweiße unterscheiden sich von den nativen Eiweißen dadurch, daß sie niemals Teile einer tierischen Zelle sind, sondern sie bilden die Grundsubstanz, in welcher die Zellen eingelagert sind. Ihre Funktion besteht darin, daß sie dem Körper als Stütze und Decke dienen und dem lebenden Protoplasma der Organe Form und Zusammenhalt verleihen. Sie haben daher alle die physikalische Eigenschaft großer Festigkeit, die mit dem kolloidalen Charakter der nativen Eiweiße keinen Vergleich zuläßt.

Eine wesentliche Eigentümlichkeit der Gerüsteiweiße besteht in ihrem Altern. Die Zellen werden durch ihren Stoffwechsel fortwährend neu erzeugt und altern nicht; die Zelleiweiße und die löslichen Eiweiße bleiben im Laufe des Lebens der Tiere dieselben. Wohl aber verändert sich im Alter die Zwischensubstanz in erheblicher Weise; sie nimmt an Masse zu und wird fester und härter. Besonders deutlich ist dies am eigentlichen Bindegewebe. Während junges Bindegewebe überwiegend aus Zellen mit wenig und weicher Grundsubstanz besteht, bildet diese im Alter eine derbe und zähe, und wenn noch Kalkeinlagerungen dazukommen, eine harte brüchige Masse. Wenn auch die einzelnen Gerüsteiweiße rein qualitativ gleiche Aminosäuren enthalten wie die nativen Eiweiße, so hat doch die jüngere Zeit die rein chemische Besonderheit festgestellt. Bei den Eiweißbindungen habe ich schon erwähnt, daß außer der Peptidbindung Aminosäuren im Eiweißmolekül auch als Anhydride verknüpft sein können. Die bis jetzt hergestellten Anhydride entstammen eigenartigerweise fast alle den Gerüsteiweißen. Damit wäre schon ein gewisses Verständnis für

die Unlöslichkeit und Widerstandsfähigkeit dieser Eiweißgruppe gegeben. Soweit Peptidbindung vorliegt, nimmt Abderhalden einen andersartigen Kern an.

Die Hauptrepräsentanten der Gerüsteiweiße sind aber die beiden völligen Extreme, das Keratin und das Kollagen.

Wie im vorhergehenden einwandfrei bewiesen sein dürfte, handelt es sich bei dem Kollagen um das minderwertigste, beim Keratin dagegen um das hochwertigste Eiweiß. Denn, wie schon erwähnt, fehlen im reinen Kollagen mit Ausnahme geringer Mengen Phenylalanin beinahe sämtliche lebenswichtigen Aminosäuren.

Kommen wir zurück zur Epithel- und Bindegewebszelle, so finden wir, daß die Epithelzelle bei ihrem Aufbau speziell auf die vom eigenen Organismus nicht synthetisierbaren hochwertigen Aminosäuren angewiesen ist, daß sie sogar in ihrem reinsten Typus, dem Deckepithel, sämtliche dieser hochwertigen Aminosäuren wie Cystin, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin zu dem gegenseitig höchstprozentigen Eiweißkomplex geformt hat.

Bei der Bindegewebszelle tritt aber gerade das Gegenteil in Erscheinung. Sie enthält im Kollagen mit Ausnahme geringer Mengen Phenylalanin keine der hochwertigen Aminosäuren. Sie ist also bei ihrer Bildung von keiner Zufuhr dieser im Organismus nicht synthetisierbaren Teile abhängig: ihre Grundstoffe kann ihr der Organismus jederzeit zur Verfügung stellen, da er ihre Aminosäuren zum Teil sogar aus Nichteiweißmaterial erzeugen und liefern kann.

Dieser Umstand bringt aber die Erklärung für das eigenartige Verhalten der Bindegewebszelle.

Nun kann man begreifen, daß dort, wo rasch Bausteine für neues Gewebe zu schaffen sind, zuerst die Bildung von Bindegewebe erfolgt, daß auch bei der Atrophie der Epithelzellen und dem Zurückgehen der hochwertigen Eiweiße sich trotzdem als Ausfüllsel das Bindegewebe an diesen Stellen einlagern kann.

Diese Erklärung deckt sich auch mit den Befunden bei den Zellzüchtungen von Carrel und R. Erdmann hinsichtlich der Nährmedien, die speziell die wesentlich anspruchsloseren Bedingungen der Bindegewebszelle gegenüber der Epithelzelle erwiesen haben.

Begreiflich wird auch, warum gerade epitheliales Gewebe zu den Abwehrfunktionen herangezogen wird. Wir haben gesehen, daß in ihm hochwertige Stoffe lagern, die der Körper nicht selbst synthetisieren kann, die er aber anscheinend zum Abwehrkampf benötigt.

## **Die Funktionen der lebenswichtigen Aminosäuren im Organismus.**

Um noch klarer in dieser Richtung zu sehen, ist es notwendig, einen kurzen Einblick in die Art des Abwehrkampfes zu gewinnen. Denn das planmäßige Studium der chemischen Vorgänge im Organismus, insbesondere das Studium der chemischen Reaktionen, mit welchen sich der tierische Körper vor der Einwirkung bestimmter Gifte, sei es solcher, die normalerweise entstehen, oder von Giften, die ihm künstlich zugeführt werden, bedeutet eine wichtige Etappe, gerade der stofflichen Materie der unspezifischen Immunität näher zu kommen. Wenn wir daher sehen, daß der Organismus bei der normalen Entgiftung

giftiger, ihm kontinuierlich zugeführter Substanzen, wie die Phenole, die bei der Fäulnis im Darm entstehen, in der Weise vorgeht, daß er diese Substanzen in saure gepaarte Verbindungen verwandelt, wie die Ätherschwefelsäure und die gepaarten Glykuronsäuren, die sich im Stoffwechsel so ungeheuer resistent verhalten, daß sie weiter keine physiologischen Wirkungen besitzen und unverändert ausgeschieden werden, wenn wir ferner sehen, daß der Organismus Blausäurederivate von größter Giftigkeit in resistente ungiftige Rhodanderivate durch Synthese mit der Eiweißschwefelgruppe überführt, so erkennen wir die Mitwirkung ganz bestimmter Organgruppen. Bei den Entgiftungsvorgängen bezweckt der Organismus überhaupt durch die verschiedenartigsten Synthesen, durch Oxydationen und Reduktionen die Umwandlung giftiger Substanzen in weniger giftige bzw. leicht ausscheidbare. Er versucht, die Gifte in eine für die Nierenfilter möglichst rasch passagefähige Form überzuführen, um sich derselben durch Ausscheidung zu entleeren. Manche giftige Substanzen kann er dabei gleichsam wie ein Nahrungsmittel zum Zerfall und zur Verbrennung bringen, d. h. völlig oxydieren und zu Kohlensäure und Wasser bzw. Harnstoff verbrennen; andere giftige Verbindungen macht er mit Hilfe von synthetischen Paarungen unschädlich. Häufig greifen auch die oxydativen und reduktiven Prozesse in die Synthese der Paarungen mit ein.

Zu den Paarungen wird vor allem die aus dem Eiweiß durch Oxydation des Schwefels entstehende Schwefelsäure verwendet, welche aus noch so giftigen Verbindungen die im Organismus indifferenten Ätherschwefelsäuren bildet. Neben dieser, die Hauptrolle spielenden Paarung, tritt bei einer Reihe von Substanzen auch eine Paarung mit Glykuronsäure auf. Manches Mal tritt eine Paarung sowohl mit Schwefelsäure als auch mit Glykuronsäure ein, bei letzterer meist jedoch erst dann, wenn die zur Paarung dispo­nible Schwefelsäure verbraucht ist.

Man hat sich bis jetzt meist begnügt, die Lebenswichtigkeit der betreffenden Aminosäuren dadurch nachgewiesen zu haben, daß bei dem Fehlen in der Ernährung auch nur einer dieser Aminosäuren der Organismus zugrunde geht. Aber warum geht er eigentlich zugrunde? Wenn diesen einzelnen Aminosäuren im chemisch-physiologischen Haushalte nicht eine ganz besondere Bedeutung zukommen würde, wäre dies wohl nicht denkbar.

So muß sich vor allem unser Interesse darauf richten, die physiologischen Funktionen der als lebensnotwendig erkannten Aminosäuren Cystin, Tyrosin und Tryptophan zu erfassen, und zwar sowohl als Einzelbausteine wie auch als Verbindungen, wie sie in den Eiweißkomplexen und deren Spaltprodukten vorkommen.

Über die Eigenschaften als einzelne Aminosäuren liegen zwar für Tyrosin und Tryptophan noch wenig, für Cystin aber doch eine ganze Reihe von Feststellungen vor. Die chemischen Nachprüfungen der physiologischen Vorgänge werden beim Cystin durch das Vorhandensein der Schwefelgruppe wesentlich erleichtert. Durch Veränderungen dieser Schwefelgruppe konnte man leicht die Mitwirkung des Cystinschwefels bei den verschiedensten im Organismus sich abspielenden Prozessen nachweisen. Speziell im Harn kommt der Schwefel in vielerlei Gestalt vor, als anorganisches Sulfat, als Ätherschwefelsäure, in neutraler Form (zum Teil Thiosulfat) und gelegentlich als basisches mit Alkali Äthylsulfat entwickelndes Produkt.

Mit diesen Bindungsformen steht das Cystin durch folgende Reaktionen in Zusammenhang.

Durch Oxydation mit Salpetersäure ergibt Cystin nach C. Neuberg direkt etwas Schwefelsäure neben Jsaethionsäure, desgleichen bei der Elektrolyse; die durch Behandlung mit Brom aus Cystin entstehende Cysteinsäure  $\text{COOH}-\text{CH}\cdot\text{NH}_2-\text{CH}_2\cdot\text{SO}_2\text{H}$  spaltet nach E. Friedmann beim Erhitzen mit Barytwasser unter Druck schwefelige Säure ab.

Bei Einwirkung von Hydroperoxyd in alkalischer Lösung wird unterschwefligsaures Salz gebildet (L. Spiegel, C. Neuberg und P. Mayer), in neutraler Lösung Schwefelsäure (F. Breinl und O. Bandisch) und beim Erhitzen unter Druck sowie bei trockener Destillation erhielten C. Neuberg und P. Mayer sowie C. Neuberg und A. E. Ascher Schwefelwasserstoff sowie Substanzen von Merkaptan und Sulfidnatur.

Bereits Goldmann zeigte, daß Cystin bzw. sein Reduktionsprodukt Cystein im Organismus des Hundes verbrannt wird, dabei werden  $\frac{2}{3}$  seines Schwefels zu gewöhnlichem Sulfat, etwa  $\frac{1}{3}$  geht in sog. neutrale Schwefelverbindungen über. Letztere bestehen nach J. Wohlgemuth zu einem erheblichen Teil aus Thiosulfaten, zu denen demnach auch der Tierkörper das Cystin oxydiert. Bei der Zersetzung des Cystins durch Fäulnisbakterien erhielt J. Wohlgemuth Äthylsulfid, Methylmerkaptan sowie unterschwefligsaures Salz und Schwefelwasserstoff, Produkte, die alle auch im Organismus auftreten können.

Der Schwefel, der in organischer Bindung in die Stoffwechselfvorgänge eintritt, ist zur Hauptmenge in der Cystingruppe vorgebildet, der zur Ausscheidung gelangende Teil verläßt den normalen Organismus in oxydierter Form. Dementsprechend liegt nach Erfahrungen von Blum, Rothera und Wohlgemuth die Oxydationsgrenze des Cystins recht hoch; so zeigte L. Blum, daß selbst bei einer Cystinzufuhr bis zur Überschwemmung des Darmes und bis zum Eintritt toxischer Zustände kein Übergang von unverändertem Cystin in den Harn erfolgt.

Eine künstliche Cystinurie, wie diese als Konstitutionsanomalie bekannt ist, läßt sich also durch Verfüttern von Cystin nach Art der alimentären Glukosurie nicht erzeugen; der Versuch scheidet an der hohen Assimilationsgrenze dieser Aminosäure, bei der nahezu schon die toxische Dosis liegt.

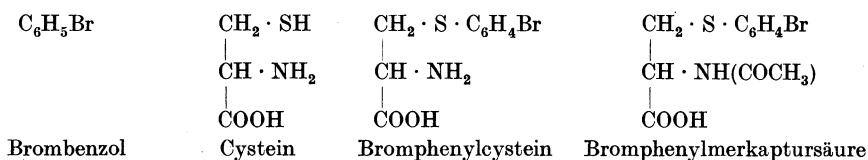
Von großer Bedeutung im Sinne der Organfunktionen ist aber die Feststellung, daß sich eine künstliche Bildung und Ausscheidung von Cystinderivaten auf einem anderen Wege erreichen läßt.

Im Jahre 1879 fanden gleichzeitig M. Jaffe sowie E. Baumann und C. Preuße, daß Halogensubstitutionsprodukte aromatischer Kohlenwasserstoffe, hauptsächlich Chlor-, Brom-, Jodbenzol und entsprechende Naphthalinderivate im Organismus eine eigentümliche Umwandlung erfahren, die zur Bildung einer sehr komplizierten, gepaarten Glukuronsäure führt. Letztere zerfällt leicht in Glukuronsäure und deren Paarling, der in den genannten Fällen selbst noch eine kompliziert gebaute Substanz ist, zugleich ein Umwandlungsprodukt des eingeführten Halogenderivates und ein Abkömmling des Cystins; diese Verbindung haben wegen ihrer Beziehung zu den Merkaptanen den Namen Merkaptursäuren erhalten.

Wenn man auch in Betracht ziehen muß, daß bei den verschiedenen Tierklassen und beim Menschen sich diese Synthesen gerade in Beziehung auf das

Cystin verschieden vollziehen und gerade die Mercaptursäurebildung sich speziell im Organismus des Hundes und des Kaninchens ergibt, so ist doch dieses Experiment von Interesse, weil hier die verschiedenen Stufen der Synthese durch den künstlichen Abbau der Mercaptursäuren und ihren Aufbau von Cystin aus völlig klargelegt werden konnten (F. Weiß, E. Friedmann).

Das Brombenzol geht eine Synthese mit Cystein ein, wobei das Bromphenylcystein entsteht, letzteres nimmt im Organismus außerdem die Acetylgruppe, den Rest der Essigsäure auf und bildet so die eigentliche Bromphenylmercaptursäure.



Diese Bromphenylmercaptursäure tritt dann in noch nicht näher bekannter Weise mit der Glukuronsäure zusammen, die dann in den Harn übergeht.

Immerhin lehren die Mercaptursäuresynthesen, daß im Stoffwechsel unter bestimmten Umständen Cystin bereit gehalten und gleich der Glukuronsäure zur Paarung mit anderen meist für den Körper giftigen Stoffen verwendet wird.

Damit tritt die Bedeutung des Cystins für den intermediären Stoffwechsel klar hervor. Die Möglichkeit des Cystinschwefels zu Synthesen verschiedenster Art bietet die Hauptwaffe des Organismus, giftige Stoffe in unschädliche oder wenigstens weniger schädliche Verbindungen überzuführen. Aus der Arzneimittelsynthese ist es zur Genüge bekannt, daß der Ersatz von Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch Säuregruppen, obwohl das Molekül eigentlich chemisch nicht tangiert wird, eine starke Veränderung in bezug auf die physiologische Wirkung bewirkt. Der Eintritt von sauren Gruppen schwächt die physiologische Wirkung bedeutend oder hebt sie ganz auf. Die Untersuchungen von P. Ehrlich haben gezeigt, daß basische Farbstoffe das Gehirngrau färben, überhaupt färben sie Nervensubstanz sehr gut, sie sind daher als Neurotrope zu betrachten. Die Farbsäuren hingegen färben Nervensubstanzen nicht, und insbesondere die substituierten Sulfosäuren färben die Gewebe keineswegs. Wir sehen vor allem bei den Phenolen, die ja relativ starke Gifte sind, daß man beim Ersatz der Hydroxylgruppen durch Schwefelsäure zu ungiftigen Körpern gelangt. Während Phenol  $C_6H_5OH$  giftig ist, ist die Phenolätherschwefelsäure  $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_3H$  ganz ungiftig. Dasselbe ist auch für eine Reihe anderer Verbindungen bekannt. So ist Phenylmethylpyrazol (Tapeiner) giftig, während Phenylmethylpyrazolsulfosäure bei Kaninchen, selbst bei intravenösen Injektionen von 5–6 g, gar keine merkbare Wirkung zeigt. Es wird hier durch den Eintritt der Schwefelsäuregruppe die Giftigkeit der Substanz wesentlich herabgesetzt. Dieselben Erscheinungen sind auch für Morphin bekannt. Während Morphin eine eminente hypnotische Wirkung hat und diese hypnotische Wirkung schon in ganz kleinen Dosen ausübt, geht der Morphinätherschwefelsäure diese Wirkung gänzlich ab. Sie zeigt nur in erheblich großen Dosen bei einer äußerst geringen Giftigkeit physiologische Effekte, die an die Wirkungen der Codein-Gruppe erinnern (Stolnikow). Bei den soeben besprochenen Körpern wird aber durch den Eintritt der Sulfosäure diejenige Gruppe, das Hydroxyl, die



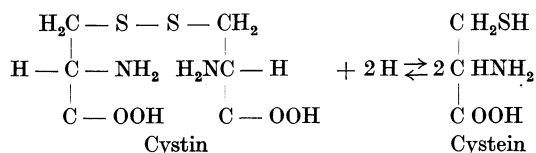
den Gesamtkörper zur Wirkung gelangen läßt, verschlossen. Dieselbe Wirkung hat das Eintreten der Sulfosäuregruppe auch bei solchen Körpern, deren wirksame Gruppe durch das Eintreten der Schwefelsäure nicht tangiert wird. Die Nitroderivate haben bekanntlich eine starke Giftwirkung, und zwar bedingt durch die Nitrogruppe. Tritt aber an eine aromatische Nitrogruppe eine Sulfosäuregruppe, so kommt der Giftcharakter der Nitrogruppe wenig oder gar nicht zum Vorschein.

Es ist für den physiologischen Effekt gleichgültig, ob die eintretende  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppe am Sauerstoff oder am Kohlenstoff gebunden ist, ob es sich um eine Ätherschwefelsäure oder eine aromatische Sulfosäure handelt. Sowohl die Phenolätherschwefelsäure  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$  als auch die Phenolsulfosäure  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{SO}_3\text{H} \end{matrix}$  sind ganz ungiftig. Nur die Eigenschaft der neuen Substanz, als Säure zu fungieren, bedingt deren Ungiftigkeit.

Diese Synthesen, hauptsächlich durch Anlagerung saurer Reste aus Alkoholen und Phenolen gepaarte saure Verbindungen zu schaffen, benutzt in gleicher Weise der Organismus, um diese giftigen Substanzen unwirksam zu machen und in diesem leicht löslichen Zustande als Salze durch den Harn zu eliminieren. Zu dieser Paarung wird vor allem die aus dem Eiweiß durch Oxydation des Schwefels entstehende Schwefelsäure verwendet, welche aus noch so giftigen Verbindungen die im Organismus indifferenten Ätherschwefelsäuren bildet (Baumann und Herter).

Eine weitere Synthese ist die Anlagerung einer Sulphydrilgruppe zur Entgiftung bei Cyanderivaten. Es werden sowohl die Blausäure selbst als auch die Nitrite in Rhodanderivate übergeführt. Auch hierbei bedient sich der Organismus der im Eiweiß (Cystingruppe) vorhandenen Schwefelgruppe.

Außer dieser wichtigen Reaktionsfähigkeit, durch Anlagerung auf Stoffe, die für den Organismus als Gifte wirken, einzuwirken, kommt aber dem Cystin noch eine weitere sicher noch bedeutungsvollere physiologische Eigenschaft zu. Diese liegt in der Reversibilität des Cystin zu Cystein, in der leichten Abspaltbarkeit der zwei Wasserstoffatome.



Darin liegt eine eminente Bedeutung für die Oxydationsvorgänge in den Zellen.

Wie bereits im vorausgehenden erwähnt, mehren sich in jüngster Zeit die Beweise, daß das Schwefelsystem, wie es im Cystin-Cystein vorliegt, für die Unterhaltung der normalen biologischen Oxydationsreduktionen erforderlich ist. Störungen dieses Systems durch Wirkungen gewisser Gifte führen den Tod herbei.

Den Zusammenhang der SH-Gruppen des Cystins mit den autooxydativen und reduktiven Vorgängen hat zuerst Heffter verteidigt. Bei seinen Untersuchungen über die reduzierenden Eigenschaften der lebenden Substanz, kam er zu folgenden Beobachtungen.

Er unterschied zwei Arten von Reduktionsprozessen. Die einen, wie die Reduktion von Nitraten zu Nitriten, des Nitrobenzols zu Anilin usw. werden

durch Blausäure gehemmt und durch Erhitzen der Extrakte zum Kochen völlig aufgehoben. Die anderen, wie die Reduktion des Schwefels zu Schwefelwasserstoff, der Farbstoffe zu den entsprechenden Leukobasen, werden durch Blausäure nicht gehemmt und durch Erhitzen zum Kochen kaum abgeschwächt. Durch weitere Versuche stellte er dann fest, daß es Eiweißstoffe sind, die in dem Prozeß der zweiten Art als reduzierendes Agens fungieren, indem die in ihnen enthaltenen Sulphydrylgruppen SH mit Schwefel unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Bildung von Disulfiden reagiert:



Tatsächlich reduzieren die Sulphydrylgruppen enthaltenden Körper wie Cystin, Thioglykokoll, Thiomilchsäure usw. mit großer Leichtigkeit Schwefel, Selen und Tellursalze, Methylenblau, Indigo usw., nicht aber Nitrate und Nitrobenzol. Bei Prüfung sämtlicher reduzierender Organextrakte auf die Sulphydrylgruppe (mittels Nitroprussid in alkalischer Lösung) zeigten sich positive Resultate. Daraus zog Heffter den Schluß, daß für diese Reduktionsprozesse kein Ferment, wie man seiner Zeit vermutete, sondern die SH-Gruppen verantwortlich seien.

Die seinerzeit vielumstrittene Anschauung darf heute wohl als Tatsache gelten; denn die ausschlaggebende Bedeutung der Cystin-Cysteingruppe für die Gewebsatmung ist inzwischen anerkannt.

Diese Eigenschaft des Cystins hat aber nicht nur für den Gesamtstoffwechsel Bedeutung, sondern es hängt davon auch ein großer Teil der Entgiftungsfunktionen des Organismus ab.

Die direkte Entgiftung durch die Schwefelgruppe des Cystins, entweder durch Paarung oder Einlagerung der Sulphydrylgruppen, haben wir bereits gesehen, dieser reiht sich aber ein nicht weniger wichtiger Entgiftungsvorgang durch Oxydation und Reduktionen an. Häufig laufen diese beiden Reaktionen nebeneinander.

Wie der Körper einerseits viele organische Arzneimittel, wie viele unwirksame organische Substanzen, völlig oxydieren und zu Kohlensäure und Wasser bzw. Harnstoff verbrennen kann, so hat der Organismus auch gegenüber manchen organischen Giften das Vermögen, sie wenigstens in begrenztem Maße mit Hilfe seiner oxydativen reduktiven Eigenschaften einem Verbrennungsprozeß zu unterwerfen. Körper, wie sie die drei großen Gruppen unserer Nahrungsmittel, Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate umfassen, werden fast vollständig im Organismus bis zu den niedrigsten Stoffwechselendprodukten, Kohlensäure, Wasser, Harnstoff zerlegt. Im allgemeinen sind die aliphatischen Verbindungen der Oxydation leichter zugänglich.

Die Entgiftung von Alkaloiden mit Detoxin dürfte wenigstens zum Teil mit einer Erhöhung der Verbrennungsfähigkeit Erklärung finden, wofür hauptsächlich das Experiment von Keeser mit Chinin spricht.

Es sind also eine ganze Reihe lebenswichtiger Vorgänge im Organismus, die von der Aminosäure Cystin abhängen. Daher ist es leicht erklärlich, daß ungenügender Ersatz in der Ernährung zu schweren Schädigungen, ein längeres Fehlen den Tod bewirken muß.

Für Tyrosin und Tryptophan ist es nicht so leicht, in die von diesen beiden Aminosäuren abhängigen biologischen Funktionen Einblick zu gewinnen, da

die chemischen Methoden der Nachprüfung wesentlich schwieriger sind wie bei Cystin.

Hervorzuheben ist die chemische Widerstandsunfähigkeit, die sämtlichen lebenswichtigen Aminosäuren zukommt. Sie werden von chemischen Agenzien besonders leicht angegriffen; bei jeder Art von Eingriff in das Eiweißmolekül zeigten sie sich sehr empfindlich, auch bei der Fäulnis werden sie besonders leicht zerstört. Damit hängt aber aufs engste die große chemische Reaktionsfähigkeit dieser Aminosäuren auch in den Zellen zusammen und Kestner und Knipping betonen, daß die sog. „biologische Wertigkeit“ der Eiweißkörper auf der leichten Zerstorbarkeit beruhe.

Auch bei der Huminbildung und Entstehung der Melanine finden wir, daß, soweit Spaltungsprodukte des Eiweißes in Frage kommen, nur einzelne Spaltprodukte Humine entstehen lassen, nämlich Tryptophan (Neucki, Hopkins und Cole, Gortner), Tyrosin (Gortner, Fürth und Schneider, Ducceschi), Cystin und Lysin (Hart).

Tryptophan ist so leicht zersetzlich, daß es nicht nur beim Kochen mit Säuren oder Alkalien, sondern sogar schon mit Wasser (Hopkins und Cole) in dunkelgefärbte Körper, die sog. Melanoidine übergeht.

Außerdem charakterisieren sich Cystin, Tyrosin und Phenylalanin durch ihr hohes Reduktionsvermögen, insbesondere Tyrosin. Das Reduktionsvermögen der Haut hängt von diesen Aminosäuren ab, wie überhaupt Tyrosin als Leiter der Verhornung angesprochen wird (Unna).

Weiterhin wissen wir vom Tyrosin, daß es verschiedenen innersekretorischen Drüsen als Muttersubstanz für die Erzeugung lebenswichtiger Sekretstoffe dient. So leitet sich das Tyrosin der Schilddrüse vom Tyrosin ab, das Adrenalin der Nebennieren gleichfalls vom Tyrosin, das Insulin aus den Inseln der Bauchspeicheldrüse ist ein Derivat, dessen Wirkung von der Cystin- und Tyrosin-Gruppe abhängt; denn schädigt man Tyrosin oder die SH-Gruppen, so wird es wirkungslos (Abel und Gerling).

Unzweifelhaft ergibt sich aus all diesen Tatsachen, daß die schon länger als lebensnotwendig erkannten Aminosäuren eine außerordentliche Rolle für den Ablauf der Organfunktionen spielen.

Wenn aber schon den einzelnen Aminosäuren Cystin, Tyrosin und Tryptophan so bedeutsame Wirkungen zukommen, so ist es begreiflich, daß ein Komplex, der in höchstem Maße gerade unter Zuhilfenahme dieser Eiweißteile aufgebaut ist, eine besondere Stellung im Haushalte eines Lebewesens einnimmt.

## **Haut und verhorntes Deckepithel an lebenswichtigen Aminosäuren besonders reiche Organe.**

Eigenartig ist es, daß die Natur gerade dort die höchstprozentige Zusammenfassung dieser physiologisch wichtigen Bausteine bewirkt, wo das Individuum den meisten Gefahren ausgesetzt ist, überall dort, wo das Zellwesen mit der Außenwelt in Berührung steht. Je mehr die Haut nach außen tritt, je mehr sie als Schutzorgan fungieren muß, desto reicher ist sie an diesen hochaktiven Schutzstoffen, der chemisch-physiologische Schutz wird immer mehr erhöht, bis durch besondere Anreicherung mit Tyrosin und Cystin sogar der mechanisch-physikalische Schutz erreicht wird, und zwar durch den Prozeß der Verhornung.

Eigentümlich ist, daß gerade die labilsten Aminosäuren die Fähigkeit besitzen, durch gegenseitige Vereinigung die resistentesten Eiweißkomplexe zu bilden. Horn, Haare, Federn, vor allem Schildpatt sind ja bekanntlich derart resistent, daß sie selbst den stärksten chemischen Agenzien lange Zeit zu widerstehen vermögen. Für pathogene Bakterien, für gewöhnliche Natureinflüsse sind sie überhaupt unangreifbar.

Gerade für die entgiftende Wirkung der Haut gingen die Erklärungen vielfach auseinander. Man suchte diese Vorgänge fast ausschließlich rein physikalisch zu deuten. Wenn ja auch die gesunde Haut mit unversehrtem Epithel im allgemeinen die wasserlöslichen percutan angewendeten Mittel nicht resorbiert, so wird doch die Resorption von seiten der Haut vielfach unterschätzt. Für verschiedene Arzneimittel hat die Haut sogar ein sehr gutes Resorptionsvermögen. Man kann auf diese Weise oft schwere Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Eigenartig ist, daß beim Aufbringen eines Medikamentes auf die Haut vor der physiologischen Absorption eine physikalische Fixation stattfindet, indem die Hornhaut das Mittel absorbiert. Der Teil des Mittels, der durch Absorption der Hornhaut fixiert wird, trennt sich mehr oder weniger langsam von dieser, je nach der chemischen Natur dieser Substanz oder je nach der Festigkeit, mit der die Hornhaut das Mittel gebunden hält. Diesen Fixiervorgang kann man aber nicht gut als rein physikalischer Natur bezeichnen, das Festhalten von Substanzen durch die Hornhaut beruht ganz besonders auf chemischen Reaktionen. Auch Unna hat hier von einem Gesetz der oxypolaren Affinität gesprochen. Hornsubstanzen reduzieren sehr stark, sie werden deshalb ganz besonders von hochoxydierenden Verbindungen angegriffen, wie Salpetersäure und Pikrinsäure, aber auch Stoffe, die nicht unter das Gesetz der Oxypolarität fallen, wie die Phenole, haben eine besonders starke Affinität zu den Hornsubstanzen.

## Die Bedeutung der Haut für den Gesamtorganismus.

In den letzten Jahren hat man die Bedeutung der Haut immer mehr erkannt. Man hatte eingesehen, daß das Hautorgan nicht nur ein Deckorgan sei, sondern daß es in innigem Zusammenhang mit den übrigen Organen stehe, und daß seine Erkrankungen teils Teilerscheinungen von Allgemeinerkrankungen oder Erkrankungen innerer Organe darstellen und umgekehrt, daß die primären Erkrankungen der Haut den übrigen Organismus und die inneren Organe in bedeutender Weise beeinflussen. So entstehen z. B. Urticaria und toxische Erytheme dadurch, daß die Haut toxische Substanzen aus dem Organismus entfernt, verarbeitet und entgiftet, dabei aber selbst zu Schaden kommt. Die Haut erkrankt also, indem sie für andere Organe eintretend, Schädigungen des Organismus verhütet. Man neigt zu der Anschauung, daß die Haut bei einem großen Teil der Infektionskrankheiten wie Masern, Scharlach, Pocken, Syphilis usw. zu einer Art Schutzorgan wird, befähigt, die Keime zu vernichten. Bei den Immunitätsreaktionen des Körpers spielt die Haut überhaupt eine große Rolle. Von ihr gehen immunisierende Impulse aus oder sie fördert eine im Gang befindliche Immunisierung, wodurch die inneren Organe geschützt werden; außerdem ist die Haut ein guter Indikator für den Immunitätszustand der Haut und oft auch des Organismus. Besonders die Beobachtungen bei Syphilis haben hier

wichtige Ergebnisse gebracht. So konnten Tropenärzte unzweideutig zeigen, daß in jenen Gegenden, wo die Syphilis gar nicht behandelt wird und infolgedessen viele Hauterscheinungen tertiärer Art verursacht, Tabes und Paralyse so gut wie unbekannt sind. Die ganzen metasiphilitischen Erkrankungen sind vorwiegend Zivilisationskrankheiten, die wir lediglich unserer Intensivbehandlung, die die Hautmitwirkung größtenteils ausschaltet, verdanken.

Es würde zu weit führen, auf alle diese Einzelheiten einzugehen; denn die Funktionen der Haut sind so mannigfaltig, und ihre Beziehungen zu den anderen Organen so innig und wechselseitig, daß es kaum einen Abschnitt in der Physiologie und Pathologie des Menschen gibt, der nicht irgendwie mit der Haut in Verbindung steht.

Nur auf den für den regelrechten Ablauf der Lebensvorgänge besonders wichtigen Zusammenhang zwischen der Haut und den endokrinen Drüsen möchte ich noch hinweisen. Als Drüsen mit innerer Sekretion, die einen prävalierenden Einfluß auf die Funktionen des Hautorgans und umgekehrt ausüben, müssen wir die Thyreoidea, Parathyreoidea, Hypophyse, Thymus, Nebennieren und Sexualdrüsen bezeichnen. Auch Pankreas und Leber spielen im inkretorischen System eine nicht unwesentliche Rolle.

Bei der Hypofunktion der Schilddrüse sehen wir neben den verschiedenen Allgemeinerkrankungen eine schilfernde, trockene, kalte, schlecht durchblutete Haut, übermäßiger Fettansatz und mangelnde Terminalbehaarung des Rumpfes.

Die Hyperfunktion der Schilddrüse äußert sich unter dem bekannten Bilde des Morbus Basedow in diffusem Haarausfall, ferner in Hyperhidrosis.

Parathyreoidea und Thymus bedingen bei Hypofunktionen trophische Störungen an Haaren, Nägeln, Haut und Pigmentvorrichtungen, Urticaria, Herpes und Pemphigus.

Die Störungen der Hypophyse äußern sich in Fettsucht, Kachexie, Zirkulationsstörungen, vermehrter Schweißsekretion, chronisch rezidivierender Dermatitis herpetiformis, Fettschwund, Mumifikation der Haut.

Die Nebennieren und ihr Sekret Adrenalin sind besonders für die Pigmentierung und den Pigmentstoffwechsel verantwortlich. So zeigt die Addison'sche Krankheit eine auffallende bronzebraune Verfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute.

Die Sexualhormone und die Haut zeigen aber ein besonders auffälliges Zusammenwirken. Die sämtlichen Stadien des Sexualzyklus stehen gleichsam im Zeichen spezifischer Hautzustände, die bei Schwankungen ins Pathologische zu spezifischen Dermatosen werden.

Daß bei allen diesen Vorgängen die Eiweißgruppe der Haut, insbesondere der aus den lebenswichtigen Aminosäuren Cystin, Tyrosin und Tryptophan gebildete Komplex, in höherem Maße beteiligt sein muß, darauf weisen erstens rein chemische Zusammenhänge, wie sie schon erwähnt wurden, hin, daß z. B. Tyrosin die Muttersubstanz des Adrenalins und des Tyroxins, Cystin des Taurins ist und die Insulinwirkung vom Cystin und Tyrosin abhängt.

Nach dieser Richtung dürften aber gerade weitere experimentelle Ergebnisse mit dem aus Hauteiweiß stammenden Detoxin von Interesse sein.

## Die aktivierende Wirkung von Hauteiweißderivaten auf Fermente und Einzeller.

Es gelang mir, in dem Detoxin einen sehr guten Aktivator für Fermente festzustellen.

Da eiweißspaltende Fermente wie Pepsin, Erepsin usw. keine wirklich einwandfreie Titrierung zulassen, so wurde als zuverlässigstes Mittel Diastase oder Pankreatin verwendet. Hier kann man die Einwirkung auf Stärke genauest titrieren und im Kupfer rein quantitativ bestimmen.

10 ccm 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>iger Stärkelösung wurden mit 4 Tropfen 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>iger Natriumcarbonatlösung versetzt und 0,005 absolutes Pankreatin (gleich  $\frac{1}{2}$  ccm einer 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igen Lösung) zugegeben. Diesen Lösungen wurde dann 1, 2, 3, 4<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Detoxinlösung zugesetzt, gleichzeitig je eine Kontrolle ohne Detoxin behandelt. Nach bestimmten Zwischenräumen, während welcher die Lösungen bei Zimmertemperatur gehalten wurden, wurden je 5 ccm Fehlingsche Lösung zugesetzt. Die Entfärbung zeigte die Verdauung an und ist in der Tabelle mit + bezeichnet, solange noch Blaufärbung bestand mit —.

Detoxinlösung	Stärkelösung	Prüfung der Verdauung nach			
		1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden	4 Stunden
keine Kontrollen	Ferment	—	—	—	—
1 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	„	—	—	—	+
2 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	„	—	—	+	+
3 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	„	(—) +	+	+	+
4 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	„	+	+	+	+

Auf diese Weise kann man aber selbst in vitro einwandfrei die aktivierende Wirkung des Hauteiweißderivates auf Fermente nachweisen.

Daß Körperextrakten, vor allem den aktivierenden Spaltprodukten, ein sog. nutritiver Reiz hinsichtlich der Stimulation von Parasiten auf chemisch bekannte Nährmittel zukommt, hat Weichardt nachgewiesen und diese Methode ausgebaut, um bei isolierten Spaltprodukten die Aktivität zu messen. Es werden bestimmte chemisch definierbare Substanzen verwendet, die für die Fermente vieler Parasiten vollkommen unangreifbar sind, da sie keinen adäquaten nutritiven Reiz darstellen. Schon die Zufügung ganz geringer Mengen von „aktivierenden Spaltprodukten“ genügt jedoch, um die Parasiten auch auf diesen, sonst für sie ungeeigneten Nährmitteln zum Wachstum zu bringen. Bei der geringen Menge des aktivierenden Substanzgemisches können diese Stoffe kaum dem Energiegewinn dienen. Weichardt folgert daraus, daß eine deutliche Umstimmung der Fermentfunktionen stattfindet.

Derartige Versuche unter Anwendung von Diphtheriebacillen wurden auch mit Detoxin ausgeführt. Es konnte dabei eine ganz erstaunliche Fermentaktivierung und Zellteilung bis zum 50 000 fachen festgestellt werden. Einer dieser Versuche sei in nachstehender Tabelle angeführt.

Wie aus Reihe III (2. Kontrolle) ersichtlich, wurden Diphtheriebacillen mit einer an sich schwer ausnutzbaren Nahrung zusammengebracht, sie konnten darauf kaum sich vermehren. Wurde aber von der löslichen Detoxinverbindung

nur eine Spur (0,02<sup>0</sup>/<sub>100</sub>), die an sich keine Nahrungsquelle bilden konnte (Reihe II [8. Kontrolle]) zugesetzt, so trat starkes Wachstum ein (Reihe I Hauptversuch).

Diphtheriestamm Nr.	Hauptversuch: 0,02 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Detoxin in Tyrodelösung mit 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Na asp. und 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Glycerin	I. Kontrolle: 0,02 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Detoxin in Tyrodelösung	II. Kontrolle: Tyrodelösung mit 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Na. asp. und 1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> Glycerin
2085	47 952	115	—
2979	32 264	140	5
2085	38 793	—	—
2979	52 979	160	—

Der Stoffwechsel erfährt also schon durch die geringsten Mengen an Detoxin eine ganz enorme Aktivierung.

### Das Verhalten der Bakterien gegenüber den lebenswichtigen Aminosäuren.

Eigenartig sind auch folgende Beobachtungen. Auf Detoxinzusatz wachsen Bakterien im allgemeinen sehr rasch, erreichen dabei auch viel früher das Stadium der Autolyse. Sie wachsen aber viel widerstandsloser und weniger giftig. Dagegen ist es bekannt, daß auf Gelatine die Bakterien besonders widerstandsfähig und formfest wachsen (Richard Otto und Hans Munter). Sollte das nicht mit der Verschiedenheit der Aminosäuren der Nährmedien zusammenhängen? Gelatine ist ja der Repräsentant des Bindegewebes. Weiterhin wurden von Nencki und auch Tamura die aus pathogenen Bakterien isolierten Eiweißkörper schwefelfrei gefunden. Daß hier gewisse Zusammenhänge bestehen, darauf weisen auch andere Befunde hin.

So konnte Gordon feststellen, daß Bakterien, die Cystin unter Bildung von H<sub>2</sub>S zersetzen (Ausnahmen Paratyphus A und Flexnerbacillen) den Zusatz von Cystin vertragen. Andere empfindliche Bakterien (Strepto- und Pneumokokken) (Diphtheriebacillen) werden im Wachstum gehemmt. Nach Wyon und McLeod wirken Aminosäuren, besonders Cystin, Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin und Histidin oft wachstumshemmend. Manche Bakterien, besonders einige Darmbakterien, sind gegen diesen Einfluß unempfindlich. Polypeptide wirken im allgemeinen nur wachstumsfördernd.

Die einzelnen isolierten Aminosäuren haben demnach eine andere Einwirkung als die Peptide. Wie sich dies aber im Organismus auswirkt, darüber sind wir noch völlig im Dunkeln. Auf alle Fälle wäre es eine hochinteressante und dankbare Aufgabe, die hier aufgeworfenen Fragen zu klären.

### Antikörperbildung in der Haut und durch Hauteiweiß.

Die Antikörperbildung in der Haut ist schon vielfach erörtert worden. So schließt z. B. Fernbach und Haßler aus Immunisierungsversuchen mit Ruhrvaccine bei intracutaner und intramuskulärer Anwendung, daß sehr

wahrscheinlich Zellen der Haut selbst Antikörper erzeugen. Sie nehmen an, daß nicht der Zellkomplex eines Organes, sondern eine bestimmte hoch-differente Zellart, vielleicht die Gefäßwandzelle, auf den Antigenreiz mit Produktion von Antikörpern antwortet.

Bogendorfer fand bei Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Haut, daß zerkleinerte, von Blut und Gewebssaft befreite Haut von bei der Schickprobe negativen Patienten Diphtherietoxin entgiftete, solche von positiv reagierenden nicht.

Weichardt konnte nun mit Detoxinnovocyt zeigen, daß sich allein durch Verfütterung dieses Derivates bei sensibilisierten Tieren der Antikörperspiegel im Blute wesentlich erhöht.

An weiteren aktivierenden Wirkungen des Detoxins konnte ich mit Herrn Dr. Schreiber noch günstige Beeinflussungen des Wachstums bei Kaulquappen feststellen. In einem Zeitraum von vier Wochen betrug die Zunahme des Längenwachstums der in 1%iger Detoxinlösung gehaltenen Tiere durchschnittlich das Doppelte, der in 2%iger Detoxinlösung gehaltenen durchschnittlich das Vierfache gegenüber den Kontrollen.

## **Die Einwirkung von Derivaten aus Deckepitheleiweiß auf Alterserscheinungen bei Ratten.**

Durch diese sich immer wieder zeigende aktivierende Wirkung des Derivates Detoxinnovocyt lag der Gedanke nahe, beim gealterten Organismus einmal einige Tastversuche zu machen. In Anbetracht der ganz besonderen Schwierigkeiten dieses Forschungsgebietes und der vielen Täuschungen, der schon manche ernste Forscher hier zum Opfer gefallen sind, muß man mit diesbezüglichen Urteilen und Theorien besonders vorsichtig sein. Ich möchte daher von vornherein bemerken, daß ich mir auf Grund meiner wenigen Versuche gar kein Urteil erlauben möchte, zumal ich aus Mangel an Tiermaterial keine histologischen Schnitte anfertigen konnte. Da aber immerhin die Versuche, die ich mit Herrn Dr. Schreiber durchführte, manche interessante Beobachtung gezeigt haben, so möchte ich sie hier kurz schildern.

Alte Rattenmännchen, die seit längerer Zeit nicht mehr zeugungsfähig waren und überhaupt schon sehr starke Alterserscheinungen aufwiesen, wie absolute Trägheit, stellenweise Kahlheit, struppige, sehr dünn stehende Haare usw. wurden zwei bis drei Wochen in Einzelkäfigen mit gesunden jungen Weibchen zusammengesetzt, und zwar mit negativem Erfolg. Dann begann die Behandlung mit subcutanen Injektionen von Detoxin, und zwar wöchentlich zwei bis drei Spritzen mit 1–1,5 ccm einer 20%igen Lösung. Täglich erhielten die Ratten unter ihr gewöhnliches Futter einen Kaffeelöffel voll Novocyt gemengt. Schon nach einigen Wochen sah man in dem Äußeren der Tiere eine auffällige Veränderung. Sie wurden munterer, kräftiger, das Fell glatter, die Haare seidenglänzend und verschiedene kahle Stellen begannen sich wieder mit Haaren zu bedecken. Allmählich verschwand auch die große Apathie und die Tiere begannen ziemlich reaktionsfähig zu werden. Die so in ihrem Verhalten auffällig veränderten Tiere wurden wieder mit Weibchen zusammengesetzt. Insgesamt nach etwa 8 Wochen vom Tage der ersten Behandlung ab zeigten sich die Erfolge. 10 Ratten wurden für den Versuch verwendet, ein Tier ging während



dieser Zeit ein. Von den übrigen 9 Ratten waren 5 zeugungsfähig geworden, denn die Rattenweibchen warfen Junge.

Dann wurden die Tiere wieder getrennt und mit der Behandlung ausgesetzt. Nach Wochen konnte man feststellen, daß die Tiere in ihrem Aussehen nachließen, die kahlen Stellen traten wieder erheblich auf, das Fell wurde struppiger, Haarausfall stellte sich ein und die Ratten machten wieder einen recht gealterten Eindruck. Es waren seit der letzten Behandlung 9 Wochen vergangen. In diesem Zustand wurden die Ratten wieder mit gesunden jungen Weibchen zusammengesetzt und zwar, beinahe drei Wochen. Das Resultat war ein völlig negatives, keines der Weibchen warf nachher Junge. Dann wurde wiederum die Behandlung begonnen, allerdings nur mehr mit 7 Ratten, da weitere zwei eingegangen waren, und zwar hatten ihnen die jungen Weibchen die Hoden abgebissen. Sie wurden 10 Wochen hindurch mit Detoxin gespritzt und mit Novocyt gefüttert, und zwar dieses Mal schon während der Behandlung mit je einem Weibchen zusammengesetzt. Nach 11 Wochen bekam das erste Rattenpaar 5 Junge; 5 Tage später ein anderes 2 Junge, wieder 2 Tage darauf ein drittes 5 Junge, 3 weitere Tage später ein viertes 5 Junge.

Ein weiteres Kommentar möchte ich an diese Versuche nicht knüpfen. Es rollt sich nur die Frage auf, hat die theoretische Annahme, mit einem Präparate vom Charakter des Detoxins auf Alterserscheinungen einwirken zu wollen, überhaupt eine rein chemisch-physiologische Berechtigung und kann überhaupt auch nur eine Hoffnung auf Erfolg bestehen. Prüft man diese Frage unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit aufgeführten Probleme und Ergebnisse, so muß man das Bestehen einer Möglichkeit bejahen.

## **Die Beziehungen der physiologischen Altersvorgänge zur Haut und den lebenswichtigen Aminosäuren.**

Der Vorgang des physiologischen Alterns ist zu bekannt, als daß er hier ausführlicher Erwähnung bedarf. Abgesehen von der Pigmentierung der Nervenzellen atrophiert auch die wichtige Epithelzelle und die Bindegewebszelle tritt als Ausfüllsel an ihre Stelle. Der bindegewebige Ersatz ist nicht fähig, dieselbe Belastung zu ertragen, der Organismus hilft durch Kalkablagerung nach, bis das Gewebe völlig an Elastizität verloren hat und eine Durchführung lebenswichtiger Funktionen überhaupt unmöglich wird. Gleichzeitig geht Hand in Hand damit die Pigmentierung der Nervenzellen und die beginnende Verlangsamung des Nervenreizes auf die vitalen Organe und dadurch auf die Blutversorgung des gesamten Organismus.

Die Untersuchungen von Woodruff haben uns gezeigt, daß die von Maupas, Calkins, Richard Hertwig u. a. als Altersveränderungen, Depressionszustände oder physiologische Degeneration beschriebenen Erscheinungen auf eine Wirkung von Reizen zurückzuführen sind: sie sind die Folgen einer Veränderung in der äußeren Umgebung, eine Folge der Überladung der Kulturflüssigkeit mit Stoffwechselprodukten der Zellen. Dadurch, daß im Körper der Metazoen die Körperflüssigkeiten als eine innere Lebensbedingung zwischen Zelle und Außenwelt getreten sind, ohne daß die Geschwindigkeit der Entfernung der Stoffwechselprodukte der Geschwindigkeit ihrer Bildung entspricht, konnte ein Tod aus Altersschwäche, ein Tod als physiologische

Erscheinung entstehen. Aus dem Zusammenleben der Zellen im vielzelligen Organismus resultiert der Tod als Altersschwäche (Montgomery, Ribbert, Pütter, Doflein, Richard Hertwig).

Der Verlust der Teilungsfähigkeit — mag er allein eine Wirkung von Stoffwechselprodukten sein, die sich in der Zelle häufen, weil das Exkretionssystem des Metazoenkörpers nicht in vollkommener Weise funktioniert, mag es mit bedingt sein durch die mit der Differenzierung der Zellen einhergehenden Abnahme des assimilationsfähigen Protoplasmas — führt nach kürzerer oder längerer Zeit zu einem Zelltod, wie die Untersuchungen von Rubner an Hefezellen zeigen, bei denen die Teilungen durch die entsprechende Wahl der Kulturbedingungen unterdrückt wurden.

Schon Demange zeigt, daß die Altersveränderungen der Organe in einer Verkleinerung und Sklerosierung derselben bestehen und diese Verkleinerung und Sklerosierung der Organe aus einer Atrophie der Zellen resultiert. „Das Grundelement, die Zelle, atrophiert zuerst, geht dann eine körnige und endlich eine körnig-fettige Degeneration ein. Das Bindegewebe verdickt sich durch eine Art Sklerose und trägt seinerseits in einem gewissen Maße zur Verdrängung der Elemente, deren Stütze es bildet, bei.“

Im großen und ganzen ist das allgemeine Schema der Altersveränderungen der Organe: eine Atrophie und schließlich partieller Schwund der parenchymatösen Elemente der Organe und Verdrängung derselben durch derbes Bindegewebe, wenn auch im einzelnen die Form der Degeneration und des schließlichen Unterganges der parenchymatösen Elemente verschieden sein mag. Eine Verkleinerung und Sklerosierung erfahren sämtliche Organe des Körpers. So beträgt nach Geist (Demange) das Gewicht der linken Lunge im Alter von 65—85 Jahren bei Männern 438 g, bei Frauen 380 g, der rechten Lunge 570 g und 409 g, im Alter von 85—90 Jahren ist aber das Gewicht der Lunge nur mehr 350 g und 358 g, der rechten 438 g und 380 g. Das Durchschnittsgewicht der Leber beträgt nach Geist bei Männern von 60—70 Jahren 1257 g, bei Frauen 1220 g, bei Männern von 80—90 Jahren 825 g, bei Frauen 750 g. Dasselbe gilt für die Milz, die Niere und den Verdauungstraktus.

Die Sklerose der Organe ist nach Demange eine Frage der Ernährungsstörungen und des damit verbundenen Unterganges der parenchymatösen Elemente der Organe, die durch das sklerosierende Bindegewebe verdrängt werden. Demange glaubt sogar gefunden zu haben, daß die im Alter häufig vorhandene Periarteritis „das Zentrum einer Sklerose bildet, von welcher, wie von einer Insel aus, sich die Sklerose in Zügen und Streifen rings um das kranke Gefäß ausbreitet und die parenchymatösen Elemente in ihren Maschen gleichsam erstickt“.

Eine Sklerosierung schädigt die Blutgefäße und damit indirekt den Stoffwechsel der Zellen. Es muß auch die Möglichkeit zugestanden werden, daß die Zellen infolge einer mechanischen Beeinflussung durch das sklerotische Bindegewebe geschädigt werden. Ribbert hat darauf hingewiesen, daß die Zwischensubstanzen, die jedenfalls keinen so intensiven Stoffwechsel haben wie die Zellen oder überhaupt keinen selbständigen Stoffwechsel besitzen, vielleicht auch eine Veränderung durch Abnutzung erfahren „ganz ähnlich wie ein fester zu oft in Anspruch genommener elastischer Körper“.

Neben der Pigmentierung der Nervenzellen ist also das Wesentliche die Bindegewebshyperplasie. Vom rein chemischen Standpunkte aus betrachtet, vermehrt sich also die eine Eiweißkomponente, während die extreme andere Komponente im Abnehmen begriffen ist.

Das Unerfreuliche ist aber, daß nicht das Gute das Schlechte ablöst, sondern daß der Vorgang hier ein umgekehrter ist.

Die Eiweißarten des Epithels, an die die lebenswichtigen Funktionen gebunden sind, werden durch die Gruppen des Bindegewebes ersetzt.

Der Organismus wird im Alter also rein substantiell minderwertig.

In besonders hohem Maße zeigt sich dies rein augenfällig in der Gerüstsubstanz des Organismus. Dabei haben schon Verworn, Martin Heidenhain u. a. darauf hingewiesen, daß das Gerüst das Lebens- und Konstitutionsbedingende ist. Wie schon im vorhergehenden über Gerüsteiweiße erwähnt, haben diese die Fähigkeit zu altern, d. h. sie gehen sukzessive in die bindegewebige Eiweißgruppe über.

Unter den Gerüsteiweißen stehen sich die gewaltigsten chemischen Gegensätze gegenüber, das Keratin, aufgebaut in prozentisch höchstem Maße aus lebenswichtigen, vom menschlichen Organismus nicht synthetisierbaren Aminosäuren in besonders wertvoller Bindung, mit der stärksten sauren Reaktion; das Kollagen, fast nur zusammengesetzt aus vom Körper synthetisierbaren Aminosäuren, mit der stärksten basischen Reaktion.

Daß diese rein chemischen Extreme auch im Organismus in einer gewissen wechselseitigen Reaktion stehen müssen, ist nicht abzustreiten, denn schon allein die relative Basizität des Kollagen hat zur Folge, daß es sich mit stark sauren und sauerstoffreichen Eiweißstoffen leicht imbibiert.

Auch aus dem Vorkommen von Elastin im Organismus ersehen wir, daß sich Kollagen und Keratin gegenseitig beeinflussen.

Elastin charakterisiert sich im Vergleich zu Kollagen und Keratin durch das Zurücktreten des Prolins, Arginins und Lysins und Hervortreten von Leucin, Phenylalanin und Tyrosin. Elastin zeigt also eine gewisse Annäherung an das Keratin. Da aber das Kollagen wiederum das Muttergewebe des Elastins ist, so kann man den Vorgang der Elastinbildung im Kollagen als eine Rückkehr zu den Eigenschaften des reduzierenden Protoplasma, als eine Hemmung und einen Abschluß der Kollagenbildung, gleichsam als eine sekundäre Verhornung des Kollagen betrachten (Unna).

Bei einer systematischen Durchspülung des Organismus mit dem reaktionsfähigen Komplex Detoxinnovocyt durfte daher eine Beeinflussung der bindegewebigen Eiweißgruppe möglich sein, zumal in Anbetracht des Verhaltens dieser Präparate im Stoffwechsel. Freilich darf man sich hier keinen zu großen Illusionen hingeben; denn man darf nicht vergessen, daß die Zelle sich gegen jede Umstimmung hartnäckig wehrt und nur durch systematische Umspülung und Sensibilisierung gezwungen werden kann, gewisse Stoffe aufzunehmen. Daß aber eine Erhöhung z. B. der Drüsentätigkeit auf rein unspezifische Art durch Injektion von mäßigen Mengen von Proteinspaltprodukten möglich ist, ist verschiedentlich nachgewiesen. So zeigte diesen Einfluß Weichardt an milchgebenden Ziegen, ebenso auf die Speicheldrüsen mehrerer Tiere.

Gleiche Beobachtungen machte bei stillenden Frauen Nolf, Loenne, Meyer, Weil, H. Löhr u. a. Vermehrten Speichel, Magensaft, Pankreasfluß

stellten Popielski, Döllken usw. fest, auch vermehrte Lymphbildung und vermehrter Gallenabfluß wurden konstatiert.

Auf den Zusammenhang der Haut mit den Drüsen, sowie der wichtigen Aminosäuren der Haut mit den Drüsensekreten habe ich schon hingewiesen.

Um hier klarer zu sehen, mußten zuerst die Ergebnisse des Verhaltens des Detoxinnoocyot im Stoffwechsel vorliegen. Es ist sowohl der Schwefel- wie auch der Stickstoff-Stoffwechsel eingehend untersucht.

## **Die Einwirkung der Deckepithelweißderivate auf den Schwefel und N-Stoffwechsel.**

Da gerade der hohe Schwefelgehalt dieses Hauteiweißderivat sowohl chemisch wie physiologisch charakterisiert, ist dessen Verhalten im Stoffwechsel von besonderer Bedeutung auch für die Beurteilung anderer Beobachtungen. Klarstellungen sind beim Schwefel doppelt notwendig, da er bekanntlich auch in der Therapie in verschiedenen Formen zur Anwendung kommt und zwischen dem Nahrungsschwefel, wie er im Cystin vorliegt und dem anorganischen oder organischen Schwefel, wie ihn die Therapie verwendet, ganz krasse Unterschiede hinsichtlich der Stoffwechselwirkung vorhanden sind. Wenn auch zwischen den Stoffwechselverhältnissen des Schwefels und dem sog. organischen Teil des Phosphorstoffwechsels eine verhältnismäßig große Übereinstimmung besteht, so besteht diese Übereinstimmung doch nur darin, daß beide als Elementarbestandteil organischer Verbindungen im Körper auftreten und demgemäß gewisse quantitative Reaktionen zwischen ihnen bestehen. Wenn aber der Organismus oft selbst die organisch gebundenen P-Mengen der Nahrung im Darm in anorganische Bindung überführt, bevor er sie wieder zum Aufbau verwendet, so stellen sich die Verhältnisse beim Schwefel ganz anders.

Es muß als sichergestellt betrachtet werden, daß keine anorganischen S-Verbindungen in den Vorgängen, die mit der Eiweißsynthese in Zusammenhang stehen, bei den Tieren Verwendung finden. Der Eiweißschwefel ist in seinem organischen Molekül so gebunden, daß der Organismus nicht die Fähigkeit hat, diese Bindungsart aus Schwefelsäure oder schwefelsauren Salzen herzustellen. Eine Voraussetzung für die Verwendung des Schwefels zur Synthese organischer Verbindungen ist also, daß das Element in geeigneter organischer Bindung zugeführt wird. Ohne Schwefelverbindungen dieser Art ist die Synthese der spezifischen Eiweißkörper des Organismus auf Grund der exogenen Ersatzvorgänge nicht denkbar.

Demgegenüber verhalten sich aber Schwefelpräparate, wie sie in letzter Zeit vielfach in der Therapie verwendet werden, völlig extrem. So wirkt oral wie parenteral verabreichter Sulfur im Sinne eines Reizes auf Organschwefel. Die Verhältnisse sind ähnlich wie bei der Reiztherapie. So fand R. Meyer-Bisch eine Erhöhung des N-Umsatzes und vor allem eine erhöhte S-Ausfuhr. Er folgert daraus, daß unter der Einwirkung von parenteral verabreichtem Schwefel ein vermehrter Abbau von Körpereiß, vor allem Schwefeleiß zustande kommt. Davis Brown stellt fest, daß bei Verwendung von schwefelhaltigem Brunnen, also orale Anwendung, eine Steigerung der Stickstoff- und Phosphorausscheidung stattfindet.

Bürgi ist der Ansicht, daß sich orale und parenterale Wirksamkeit des körperfremden S wenig unterscheidet. Malossi konnte nach oraler Einführung von kolloidalem Schwefel die Ausscheidung von Schwefelwasserstoff durch die Respiationsorgane feststellen, während den gleichen Befund bei parenteraler Applikation von kolloidalem Schwefelmineralwasser Piery, Bonnamour und Miland konstatierten. Maliva weist auf das Gemeinsame der oralen wie parenteralen Schwefelwirkung mit derjenigen der Reizkörper hin.

Einen weiteren Beweis für den Unterschied des anorganischen Schwefels und Cystinschwefels konnte ich in folgendem Experiment erbringen. Injiziert man gesunden Kaninchen homöopathischen Sulfur colloidal selbst nur in kleinen Mengen von einigen Milligramm intravenös mehrere Tage — auf größere Dosen intravenös erfolgt sofort Exitus — so gehen die Tiere unter starken N-Ausscheidungen ein. Von dem hochschwefelhaltigen Detoxin dagegen kann man von einer zehnprozentigen Lösung den Tieren bis zu 40% der Gesamtblutmenge, also bis zur physikalischen Höchstbelastung der Gefäße, injizieren, ohne daß die Tiere die geringsten Erscheinungen zeigen.

Was den Stoffwechsel des Nahrungsschwefels anbetrifft, so sind hier die Schwefelausscheidungen in normalen Verhältnissen von der Menge der Zufuhr abhängig. Dabei darf natürlich nicht außer acht gelassen werden, daß der Organismus zu seinem Lebensprozeß dauernd Schwefel verbraucht, und zwar auch dann, wenn kein Schwefel in der Nahrung zugeführt wird, so z. B. im Hungerzustande, wo der Körper auf Kosten seines Organschwefels lebt.

Die Verhältnisse stehen hier in engem Zusammenhange mit dem bekannten N-Stoffwechsel. So konnten Folin, Oesterberg und Wolf am Menschen wie am Hunde zeigen, daß mit einer Steigerung der Zufuhr von N und S die Ausscheidungen an S sich entsprechend erhöhen.

Zwar konnten Mörner und auch andere finden, daß verschiedenartige Formen des Organschwefels vorkommen, doch liegt die absolut überwiegende Menge im Cystin vor. Trotzdem dürfte besonders für das Verhalten des Cystinschwefels die Cystinform als solche absolut nicht allein das Ausschlaggebende sein. Die Bindungsform in den Eiweißgrundstoffen und des Komplexes ist hier, wie ich schon im vorhergehenden ausführte, von großer Bedeutung. Man hat auch z. B. bei der Isolierung von Cystin aus den einzelnen Eiweißarten große Unterschiede im Verhalten des Cystinschwefels finden können. So konnte man einen leicht abspaltbaren Schwefel und einen cystingebenden Schwefel unterscheiden.

Da sich nach dieser Richtung gerade das Hauteiweiß durch seine physikalische und chemische Bindungsform sehr weitgehend von den nativen Eiweißen unterscheidet, mußte festgestellt werden, ob sich eine Eigenart im Stoffwechsel ergibt.

Zur Klärung dieser wissenschaftlich wichtigen Frage wurden mir von der gynäkologischen Poliklinik, München (Polano), im Sommer 1925 vier Personen zur Verfügung gestellt.

Von den Patientinnen waren drei völlig normal und befanden sich nur zum Zwecke kleiner chirurgischer Eingriffe in der Klinik. Die vierte Patientin hatte ein inoperables Carcinom.

Als Nahrung erhielten die Frauen leichte, ziemlich gleichbleibende Kost, von der jedesmal die zugeführte Menge genauest gewogen wurde. Harn und

Faeces wurden gesammelt, gewogen und vom Harn täglich sowohl die Werte der Ätherschwefelsäure, der Sulfatschwefelsäure (als Kontrolle) wie der Gesamtschwefelsäure bestimmt. Der Gesamtschwefel des Harns wurde zur Kontrolle in größeren Pausen festgestellt, um daraus die ungefähren Werte des Neutralschwefels berechnen zu können.

Diese ergaben im Durchschnitt bis etwa 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Gesamtschwefelsäure, bei der Carcinomkranken schwankten sie bis 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Die gefundenen Resultate waren in ihrem markanten Ausschlag ziemlich überraschend und bewiesen auch in diesem Experiment die absolute Sonderstellung bestimmter Eiweißgruppen.

Es sei hier eine kurze Tabelle aus den Untersuchungen bei der Patientin P. wiedergegeben.

SO <sub>3</sub> -Gehalt der Ernährung	SO <sub>3</sub> -Gehalt der Novocyt-Zulage	Zugeführte Gesamt-SO <sub>3</sub>	Ätherschwefelsäure des Urin als SO <sub>3</sub>	Gesamtschwefelsäure des Urin als SO <sub>3</sub>	Berechneter Gesamtschwefel inkl. Neutralschwefel und Faeces-Schwefel als SO <sub>3</sub>
0,97	—	0,97	0,08	1,58	1,99
1,28	—	1,28	0,09	1,57	1,98
1,37	—	1,37	0,09	1,92	2,36
1,09	—	1,09	0,05	1,66	2,08
1,67	—	1,67	0,11	1,82	2,25
2,19	0,27	2,46	0,09	0,87	1,16
2,25	0,18	2,43	0,06	1,81	2,24
1,21	0,18	1,39	0,10	0,24	1,61
2,09	0,27	2,36	0,12	1,79	2,22
2,49	0,6	3,09	0,11	1,69	2,11
2,62	0,9	3,52	0,12	2,00	2,45
2,10	0,45	2,55	0,11	1,39	1,78
2,58	2,25	4,83	0,12	1,65	2,07
2,21	2,25	4,46	0,05	1,29	1,67
2,76	2,25	5,01	0,13	2,00	2,45
1,85	2,25	4,10	0,17	1,86	2,34

Deutlich kann man ersehen, daß die Patientin eine negative Schwefelbilanz aufwies. Sie schied teilweise um ein wesentliches Mehr an Schwefel aus, als sie in ihrer Nahrung zu sich nahm.

Sobald aber der aus keratinösem Eiweiß stammende hochwertige Schwefel in Form von Novocyt zugelegt wird, wird die Bilanz positiv, und zwar nicht dadurch, daß die zugeführte Schwefelmenge den Verlust ausgleicht, sondern es vollzieht sich etwas ganz Eigenartiges.

Der Organismus hält nicht nur gierig die Schwefelmengen des Novocyt zurück, sondern beginnt sogar den Nahrungsschwefel günstiger auszuwerten, indem er auch hier noch einen Teil aufspeichert.

Wie nötig der Organismus diesen Eiweißkomplex hat, geht daraus hervor, daß er in der Lage ist, selbst solche Mengen, die die Nahrungsschwefelzufuhr übersteigen, zurückzubehalten.

Auf eine besondere Art der Verwendung im Stoffwechsel läßt die Erhöhung der Ätherschwefelsäurebildung schließen, da wir wissen, daß die Ätherschwefelsäure ausschließlich zur Entgiftung dient.

Der Bedeutung des Schwefelstoffwechsels wurde leider bis vor kurzem noch viel zu wenig Beachtung geschenkt, obwohl uns schon allein die hohen Zahlen des quantitativen Tagesumsatzes darauf hinweisen sollten.

Die Schwefelmengen auf  $\text{SO}_3$  berechnet, die ein normaler erwachsener Mensch zur Abwicklung seiner Stoffwechselfunktionen braucht, sind nach meinen Feststellungen mit 2 g pro die eher zu niedrig als zu hoch bemessen. Vergleichen wir diese Zahl mit dem schon eingehend erforschten Kalkstoffwechsel, so finden wir dort die tägliche Menge von etwa 1 g Ca als ausreichend.

Dabei scheint Detoxin Novocyt überhaupt auf den gesamten Mineralstoffwechsel, ähnlich wie dies von sog. Vitaminen bekannt ist, einen bedeutungsvollen Einfluß auszuüben. Versuche hierüber sind noch nicht abgeschlossen.

Daß Novocyt selbst in sehr großen Mengen vom Organismus zurückgehalten wird — denn in weiteren Stoffwechselversuchen konnte auch in eingeschalteten Nachperioden eine größere Wiederausscheidung nicht beobachtet werden — ist aber wiederum der schönste Beweis dafür, daß der darin enthaltene Komplex zur Einlagerung oder Bildung neuer Eiweißgruppen Verwendung findet.

Diese günstige Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch Novocyt konnten Petow und Siebert auch im Stickstoff-Stoffwechselexperiment feststellen. Sie hatten an 30 Fällen von Tuberkulosen gesehen, daß bei regelmäßiger Darreichung von Novocyt nach ungefähr 14 Tagen eine stetige Zunahme an Gewicht erfolgte, die aber sehr individuell blieb. Während diese Gewichtszunahme selbst bei klinisch sehr schweren Fällen oft bis zu 14 Pfund ging, zeigte sich in anderen Fällen eine solche von nur 4—6 Pfund. Das Eigenartige aber war, daß sich die Patienten während der Novocyt-darreichung auf dieser Höhe hielten und außer anderen günstigen Beobachtungen vor allem durchweg eine bedeutende Steigerung des subjektiven Wohlbefindens auftrat.

Um nun festzustellen, ob es sich dabei wirklich um eine Anreicherung des Organismus mit den hochwertigen Eiweißgruppen des Novocyt handelt, stellten Petow und Siebert bei Kranken und Gesunden Stoffwechselversuche an.

Deutlich war auch hier das eigenartige Verhalten des Novocyteiweißes ersichtlich. Es ist ziemlich analog mit den von mir hinsichtlich des Schwefelstoffwechsels erzielten Ergebnissen. Auch im Stickstoff-Stoffwechsel wird sowohl vom gesunden wie kranken Organismus nicht nur die N-Menge des zugelegten Novocyt zurückgehalten, es tritt sogar bei Zulage von Novocyteiweiß zur Ernährung eine günstigere Verwertung ein; denn es kommt auch ein Teil des Nahrungsmittelstickstoffes im Organismus zum Ansatz.

Sollten diese Ergebnisse nicht eine gewisse Erklärung durch Feststellungen von v. Wendt finden, der beobachtete, daß der Körper die schwefelreichen Komponenten des Eiweißes schneller verbrennt, als die schwefelarmen. Daraus würde sich für den Organismus bei Verfütterung hochwertiger Stoffe eine Arbeits- und Energieersparnis im Stoffwechsel ergeben, wie dies auch im Einklang mit der Eigenschaft des Cystinschwefelsystems als Verbrennungskatalysator stehen dürfte.

## Epithelisierungsversuche und die Bedeutung des Cystins für den Sonnenstrahlenschutz der Haut.

Die Eigenart der im Novocyteiweißkomplex verankerten hochwertigen Aminosäuren konnte auch in einer neuen Versuchsanordnung von Weichardt gezeigt werden. Aus den noch nicht ganz abgeschlossenen und noch unveröffentlichten Versuchen möchte ich folgendes erwähnen. Die Hefe, zumal wenn sie nicht durch Erhitzen geschädigt ist, glaubte man bis jetzt als ein besonders hochwertiges Nahrungsmittel anzusehen; denn Hefe ist bekanntlich durch einen hohen Eiweiß- und Vitamingehalt charakterisiert. Infolge dieses Vitamingehaltes gelingt es, Tauben, die mit einer einseitigen vitaminfreien Kost, wie geschälten Reis, ernährt werden, durch Zulage geringer Hefemengen am Leben zu erhalten.

Weichardt hat nun Tauben mit geschältem Reis gefüttert und den Tauben nach einiger Zeit die Brustfedern entfernt. Der eine Teil der gerupften Tauben erhielt nun neben Reis eine Zulage von Hefe, der andere statt Hefe gleiche Mengen Novocyt. Erstaunlicherweise konnte er feststellen, daß bei den Novocyttieren die kahlen Stellen sich in ganz kurzer Zeit wieder mit Federn bedeckten, während die Hefetauben in der gleichen Zeit noch beinahe kahl geblieben waren. Weichardt folgert daraus, daß in dem Novocyt spezifische Eiweißgruppen vorhanden sein müssen, die speziell auf die Epithelisierung wirken, die aber in der Hefe anscheinend fehlen.

Über ähnliche Feststellungen an Vögeln habe ich schon früher berichtet. Vögel, die längere Zeit in Gefangenschaft gehalten werden, verlieren den Naturglanz ihres Gefieders, auch werden die Farben matt und stumpf, teilweise tritt direkte Verfärbung ein. Wurde jedoch Weichfressern das Novocyteiweiß — das sie im Mischfutter gerne nehmen — vor und während der Zeit des Gefiederwechsels gegeben, so vollzog sich nicht nur der Prozeß der Federneubildung, der in der Gefangenschaft oft um Wochen länger dauert, in der gleichen Kürze wie in der Natur, die neuen Federn wuchsen sogar äußerst rasch, sondern es bekam auch das Gefieder den gleichen Glanz wie in der Natur und die Farbe dieselbe Tiefe. Gleiche Versuche, die mit den verschiedensten Vitaminsubstanzen angestellt wurden, waren dagegen negativ.

Diese Erfolge sind sicher abhängig von den Eiweißbestandteilen des Novocyt. Denn auch Sherman und Thompson Merrill konnten den Einfluß des Cystin auf die wachsende Ratte zeigen. Bei einer Nahrung mit Milch als einziger Eiweißkörper und sehr viel Stärke erreichte das Wachstum in 160 Tagen von 40 g Anfangsgewicht nur 110 g. Der Zusatz von 0,2% Cystin steigerte die Zunahme auf 200 g, während Butterfett, Eisencitrat oder Extragabe von Hefe nur höchstens 140 g erzielte.

Andor de Bosanyi konnte bei seinen Untersuchungen über die Bestandteile und Wirkung der Extrakte von entfettetem Knochenmark, mit denen er rachitische Tiere zu heilen vermochte, finden, daß das darin vorhandene Cystin ebenfalls für sich allein schon Rachitis heilen konnte.

Auch hinsichtlich der Absorption der ultravioletten Strahlen, die so eng mit manchem Vitaminproblem verknüpft sind, konnte eine eigenartige Sonderstellung der lebenswichtigen Aminosäure Cystin von Fred Wilbert Ward



bemerkt werden. Cystin ist scheinbar die einzige Aminosäure, die eine markierte Absorption in der Region des ultravioletten Sonnenlichtes hat.

Ward nimmt deshalb an, daß die Schutzwirkung der Haut und der Haare gegenüber den Sonnenstrahlen mit dem Gehalt an Cystin zusammenhängt.

Betrachtet man das vorliegende Material, so darf wohl die große Bedeutung der chemischen Schutzwirkung der Haut und die Bedeutung der Eiweißgruppen in der Haut und dem verhornten Deckepithel für den gesamten Organismus durch die ansehnliche Reihe experimenteller Ergebnisse als sichergestellt betrachtet werden.

Während diese Materie noch vor wenigen Jahren wenig Beachtung fand, steht sie wohl heute im Zeichen eines regen Interesses. Speziell hat man die Bedeutung des Schwefels im Eiweiß erkannt. Es mehren sich die Stimmen, die den Schwefel an erste Stelle hinsichtlich seiner Bedeutung für den Haushalt des Organismus stellen. Ich möchte hier nur auf eine Arbeit von Henri Flurin über den Schwefelstoffwechsel verweisen, die wiederum ausführt, daß der Schwefel ein unentbehrlicher Baustoff der Gewebe ist, ein mobilisierender Faktor für den Sauerstoff und Aktivator der Verbrennungen.

Die wirkliche Tragweite bringt uns aber erst die Erkenntnis der Relation zwischen Bindegewebe und Epithelzelle zum Bewußtsein. Ihre Wertung nach chemischer Richtung zeigt bedeutsame neue Wege. Meine diesbezüglichen Arbeiten erstrecken sich nun schon auf über 10 Jahre und 5 Jahre sind bereits verflossen, seit Herr Dr. Lam pé, München, die ersten klinischen Versuche mit meinen neuen Eiweißderivaten anstellte.

### Ausblicke für die Therapie.

Daß die vorliegenden Resultate vom praktischen Standpunkt aus nicht ohne Bedeutung für die Therapie sind, dürfte begreiflich sein. Es liegen auch nach dieser Richtung schon eine ganze Reihe günstiger Erfahrungen vor. Darüber ausführlich zu referieren, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, es soll lediglich noch auf die Frage der chemisch-physiologischen Gesichtspunkte eingegangen werden, die sich für eine therapeutische Verwendung der in vorliegender Arbeit behandelten Derivate ergeben dürften.

Nach den experimentellen Befunden zeigen diese Stoffe bemerkenswerte Eigenschaften nach Richtung der Entgiftung, Aktivierung des autooxydativen reduktiven Systems (Atmung und Verbrennung), Aktivierung der Zellteilung, der Fermentproduktion und der Fermenttätigkeit, der Drüsenfunktion und der Epithelneubildung.

Da kein neues Phänomen in Erscheinung tritt, sich bei Zufuhr dieser Stoffe die Prozesse im Körper ganz im Sinne des Organismus abwickeln, stellt somit eine Therapie von Detoxinnovocyt eine Unterstützungstherapie des Organismus im wahrsten Sinne des Wortes dar. Es wird einerseits eine quantitative Vermehrung (Substitutionstherapie) der für den Körper hochwertigen funktions-tüchtigen Eiweißbestandteile erreicht, wie dies aus den Schwefel- und Stickstoffwechselversuchen hervorgeht, andererseits durch parenterale Einverleibung selbst kleiner Mengen eine spezifische Sensibilisierung nach Richtung dieser Eiweißgruppen verursacht. In Anbetracht der wichtigen Funktionen, die gerade diesem Eiweißkomplex im Organismus selbst zukommen und der wichtigen Rolle,

die die betreffenden Aminosäuren bei vielen Krankheiten spielen, wird daher diese Unterstützungsmaßnahme vielfach allein schon zu einem Heilfaktor werden.

Auf alle Fälle werden aber immer die üblichen therapeutischen Maßnahmen unterstützt werden und durch Zufuhr der aktiven Gruppen sich eine volle Auswirkung der Therapie ermöglichen lassen. Wir haben im vorhergehenden die starke Inanspruchnahme dieser Eiweißgruppen z. B. im infektiösen Fieber gesehen und könnten uns vorstellen, daß ein an reaktionsfähigen Gruppen verarmter Organismus auch auf therapeutische Eingriffe nicht mehr im günstigen Sinne antworten kann. Ein typisches Beispiel zeigt uns hier die Proteintherapie, die bei einem reaktionsfähigen Organismus oft sehr günstige Resultate erzielt, bei einem geschwächten, verarmten dagegen meist mehr schadet als nützt.

Mit der heutigen Therapie, sei es die Anwendung von Arzneimitteln auf perorale oder parenterale Art, von Heilbädern, Bestrahlungen oder einfacher Wärme, bringen wir immer einen Reiz auf den Organismus zur Auswirkung, der sich je nach Wahl der Mittel in spezifischer Richtung gestalten kann.

Ein gemeinsames Ziel liegt jedoch immer vor, die Freimachung von Reaktionsgruppen und die Erhöhung der Reaktionskraft des Gesamtorganismus. Diese vollzieht sich aber über einen gewissen Eiweißzerfall, der oft sehr große Schwankungen aufweisen kann und für einen an sich schon geschwächten Organismus durch den Verlust wertvoller Gruppen eine oft große Belastung bedeutet.

Gerade unsere gebräuchlichsten und auch wirksamsten Arzneimittel stammen aus der Benzol-, Phenol- und Naphthalin-Gruppe. Von diesen chemischen Gruppen habe ich aber schon im vorhergehenden ausgeführt, daß sie die Bildung von Sulfaten und Ätherschwefelsäure anregen, also einen Eiweißzerfall hervorrufen. Sie brauchen meist zur eigenen Entgiftung Schwefel und durch diesen Reiz zerfallen wahrscheinlich im Organismus größere Mengen, die dann zur Entgiftung der Krankheitsgifte Verwendung finden können. Auch können wir uns vielleicht manche spezifische Wirkung durch die Mannigfaltigkeit der aus dem Schwefel-eiweiß in solchen Fällen entstehenden Schwefelverbindungen vorstellen. Je nach der Einwirkung des Arzneimittels erhalten wir Thiosulfate, Rhodanate, Thio-milchsäure, Ätherschwefelsäure, Schwefelsäure, Schwefelwasserstoff, Sulfide usw., so daß also leicht eine spezifische Wirkung auf Krankheiten auf dieser Auslösung und den dadurch mit den Arzneimitteln entstandenen Zwischenprodukten mitberuhen kann.

Manche anderen Arzneimittel, speziell Metalle und deren Verbindungen, wirken über das Autooxydations-Cystin-cystein Schwefelsystem. So beschleunigen Gold, Platin, Kupfer, Quecksilber, Eisen und Arsen die spontane Oxydation des Cysteins zu Cystin, wirken also anregend auf die Zellatmung und die Stoffwechselvorgänge (Mathews und Walker). Die Gegenwart von Blei, Nickel, Kobalt, Uran, Thorium, Zink und Cadmium hemmt dagegen. Schon Mathews und Walker schließen aus ihren Versuchen, daß die Oxydation des Cysteins viel Ähnlichkeit mit der Atmung der Zelle in ihrer Beziehung zur Alkalinität, zum Eisen, Arsen, Quecksilber, zu Nitriten, Cyanide usw. hat.

Diese Zusammenhänge wiesen aber auf besonders günstige Aussichten für Kombinationen der seitherigen Therapie mit dem beschriebenen Hauteiweißderivat hin, da durch Zufuhr der reaktionsfähigen Organstoffe eine Auswirkung

gewährleistet wird. Dazu kommt die hohe entgiftende Eigenschaft, die eine Schädigung des Organismus herabsetzt, oft die Anwendung von Dosen gestattet, die sonst infolge tödlicher Wirkung unmöglich waren und dadurch bis jetzt unbekannte Effekte erzielen läßt.

Dabei hat sich gezeigt, daß die entgiftende Wirkung die therapeutische nicht beeinträchtigt, wie dies bereits aus der Proteintherapie bekannt ist. Im Gegenteil wird durch die Erhöhung der Permeabilität der Capillaren eine raschere und bessere Verteilung der Arzneimittel im Organismus und damit eine intensivere Auswirkung gewährleistet.

An praktischen Erfahrungen liegen bis jetzt günstige Einwirkungen bei Anämien, Tuberkulösen (Treibmann), des Stickstoff-Stoffwechsels bei Gesunden und bei Kranken (Petow und Sieber), bei Erkrankungen des Magens und Darmes (Danielsohn), bei nervösen Störungen (Fröhlich), bei Hauterkrankungen (Haupt), bei Sepsis und Gelenkrheumatismus, in 2 Fällen von chronischen Bleivergiftungen vor. Einige gebesserte Röntgenverbrennungen konnte Buschke in der dermatologischen Gesellschaft demonstrieren.

Ebenso gelang es Buschke in Kombination mit Salvarsan bei Recurrens Mäusen übertödliche Dosen zu injizieren, welche ausreichten, um die Tiere zu sterilisieren. In diesem Falle ist die Verbindung mit Detoxin so bedeutungsvoll, da die Giftigkeit des Salvarsans herabgesetzt, die Wirksamkeit dagegen nicht beeinträchtigt wurde.

### Zusammenfassung.

Mit bestimmten eiweißartigen, aus der Haut und dem verhornten Deckepithel isolierten Stoffen ließ sich die chemische Schutzwirkung der Haut im Experiment nachweisen. Weiterhin konnten bemerkenswerte Zusammenhänge der Haut mit den biologischen Funktionen des Organismus durch dieses Präparat nachgeprüft werden.

Aus den bisherigen Feststellungen geht hervor, daß in der Haut und dem von der Haut gebildeten verhornten Deckepithel chemisch isolierbare Substanzen vorhanden sind, die bei ihrer Wiedereinverleibung Tieren die Fähigkeit verleihen, oft mehrfach tödliche Dosen von Giften verschiedenster Art zu vertragen, ferner nach Richtung der Autooxydationen und Reduktionen (Atmung und Verbrennung) als Aktivator wirken,

auf die Zellteilung und besonders Epithelneubildung einen bedeutsamen Einfluß besitzen,

die Produktion und die zeitliche Wirksamkeit der Fermente erhöhen,

dem erschöpften tierischen Herz als Betriebsstoff dienen und die Drüsentätigkeit anregen.

### Literatur.

- Abderhalden, E.: Hydrolyse des Edestins. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 37, S. 499 bis 505. 1902.  
 — und E. Komm: Weiteres über die Struktur des Eiweißmoleküls. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 136, S. 134 (1924).  
 — und Ernst Wertheimer: Weitere Studien über Autoxydationen bzw. Oxydo-reduktionsvorgänge. V. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung).  
 Abel und Geiling: Is Insulin an unstable sulphur compound? II of pharm Vol. 25, p. 423; Chem. Zentralbl. Bd. 2, S. 1994. 1925; Science Vol. 67, p. 169. 1925.

- Ackermann: Ein Fäulnisversuch mit Arginin. *Zeitschr. f. physikal. Chem.* Bd. 56, S. 305. 1908.
- Baehr, G. und E. P. Pick: Über Entgiftung der peptischen Eiweißspaltprodukte durch Substitution im cyclischen Eiweiß. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 74, S. 73. 1923.
- Basch, S.: *Biochem. Zeitschr.* Bd. 122, S. 120 u. 129.
- Baumann, E. und C. Preuß: Zur Konstitution der Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. *Zeitschr. f. physikal. Chem.* Bd. 3, S. 156. 1879; Bd. 5, S. 309. 1881.
- Baumann und Herter: Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 1, S. 244. 1877.
- Berger, W.: Hyperproteinämie nach Eiweißinjektionen. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 28, S. 1. 1922; *Klin. Wochenschr.* 1922. S. 1053; *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922. S. 782.
- Bergmann: Über die Konstitution von Proteinkörpern. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 144, Nr. 3, S. 276. 1925.
- Bieling, Gottschalk, Isaak: Untersuchungen über die Beeinflussung des Eiweißabbaues in der Leber durch unspezifische und spezifische Reize. *Klin. Wochenschr.* 1922. S. 1560.
- Bier, A.: Heilentzündung und Heilfieber. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. S. 163.
- Blum, L.: Über das Schicksal des Cystins im Tierkörper. *Hofmeisters Beitr.* Bd. 5, S. 1. 1904.
- Über den Abbau aromatischer Substanzen im menschlichen Organismus. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 59, S. 273. 1908. S. 273/274.
- Bogendorfer, L.: Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Haut. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. 33, Sonderb. S. 198—206. 1923. *Würzburg Univ.; Ber. ges. Physiol.* Bd. 28, S. 149. 1924. Ref. Seligmann.
- Borchardt, L.: Über die allgemeinen Grundlagen organotherapeutischer Wirkungen. *Therapeut. Halbmonatsh.* Bd. 34, S. 97 u. 536. 1920.
- Bosanyi, de Andor: Untersuchungen über gewisse, bisher unbeschriebene antirachitische Substanzen. *Bull. of Johns Hopkins hosp.* Vol. 38, p. 72—74.
- Breindl, F. und O. Bandisch: Beiträge zur Konstitution des oxydativen Abbaues des Keratins mit Wasserstoffsperoxyd. *Zeitschr. f. phys. Chem.* Bd. 52, S. 159. 1907.
- Brown, Davis - Vollmar: *Fortschr. d. Med.* 1921. S. 555.
- Bürgi: Über die Wirkung des Schwefels und der Schwefelquellen. *Klin. Wochenschr.* 1925. S. 961, Nr. 20.
- Buschke: Röntgenulcus unter Novocytbehandlung. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* Bd. 23, H. 5/6, vom 5. Juni 1927.
- Buschke, A., A. Joseph und L. Bermann: Entgiftungsversuche mit Detoxin und ihre therapeutische Verwertbarkeit. *Münch. med. Wochenschr.* 1928, zur Zeit im Druck.
- Calkins, N. Gary: Studies on the life-history of Protozoa. *Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen* Bd. 15. 1903.
- Cohn, E.: *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* Bd. 36, S. 152. 1904.
- Conads und Malys: *Jahresber. d. Tierchem.* Bd. 24, S. 639. 1894.
- Czerny, A.: Die Abhängigkeit der natürlichen Immunität von der Ernährung. *Med. Klinik* 1923. S. 895.
- Danielsohn: Die Behandlung von Magen- und Darmkrankheiten mit einem Hydrolyseprodukt aus der Haut. *Fortschr. d. Med.* 1928. Nr. 11.
- Demange, E.: *Das Greisenalter.* *Klin. Vorlesungen.* Deutsche Übersetzung. Leipzig: Toeplitz und Deuticke 1887.
- Doerr, R. und W. Berger: Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß. *Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh.* Bd. 93, S. 147.
- — Globulin und Albumin aus demselben Blutserum als immunisatorische Antagonisten. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 131, S. 13.
- Doflein, F.: *Das Unsterblichkeitsproblem im Tierreich.* Freiburg: Speyer und Kaerner, 1913.
- Probleme der Protistenkunde. I. Die Trypanosomen. Jena 1909.

- Doisy, Edward A. und Clarence J. Weber: Further Purification of Insulin and Analysis of the Product. II. of *biol. Chem.* Vol. 59, S. 34. 1924.
- Döllken: Über die elektiven Wirkungen der Heterovaccine und Proteinkörper. *Münch. med. Wochenschr.* 1919. S. 480.
- Ducceschi: Zit. nach Samuely. *Hofmeisters Beitr.* Bd. 2, S. 355. 1902.
- Ellinger: *Ber. d. dtsh. chem. Ges.* Bd. 31.
- Embden, G. und H. Tachau: Über das Vorkommen von Sorin im normalen Schweiß. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 28, S. 230/236. 1910.
- Erdmann, Rhoda: Die Eigenschaften des Grundgewebes (Bindegewebes im weiteren Sinn) nach seinem Verhalten in der in vitro-Kultur. *Naturwissenschaften* 1924. H. 31.
- Die Beziehungen der Zellen und Körpersäfte zueinander nach Erfahrungen der in vitro-Kultur. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1924. S. 1108, H. 33.
- Fasal: Beiträge zur Chemie der Verhornung. *Wien. med. Wochenschr.* 1912. Nr. 22, S. 1488.
- Fengvessy, v., B. und G. v. Kaldabo: *Jahresber. d. Tierchem.* Bd. 36, S. 633. 1906.
- Fernbach, Hans und E. Haßler: Zur Frage der Antikörperbildung in der Haut, *Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.* Bd. 95, S. 81—88. Leipzig. Univ.
- Finger, E.: Die Haut als Abwehrorgan. *Med. Klinik* 1927. Nr. 21.
- Flurin, Henri: Der Schwefelstoffwechsel. *Progr. méd.* Tome 54, p. 1706. 13. 1926. *Ber. ges. Physiol.* Bd. 39. S. 519—520.
- Folin, O.: Laws Governing the chemical composition of Urine. *Americ. Journ. of Physiol.* Vol. 13, p. 66. 1905.
- Friedemann und Isaac: Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. *Zeitschr. f. exp. Pathol.* Bd. 1, S. 513.
- Friedmann, E.: Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. *Hofmeisters Beitr.* Bd. 3, S. 1. 1902.
- Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge III. *Hofmeisters Beitr.* Bd. 4, S. 486. 1904.
- Froehlich: Über eine neue Eiweißverbindung „Novocyt“. *Fortschr. d. Med.* Nr. 2, S. 49. 1928.
- Fürth, v. O. und H. Schneider: *Hofmeisters Beitr.* Bd. 1, S. 229. 1901.
- Goldmann, E.: Über das Schicksal des Cysteins und das Entstehen der Schwefelsäure im Tierkörper. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 9, S. 269. 1885.
- Golodetz: Bau und Bedeutung der Hornsubstanzen. *Umschau* 1908. H. 42.
- Gonadse: Zur Frage über den Gehalt an Ätherschwefelsäuren im Harn bei Leberkrankheiten. *Jahresber. d. Tierchem.* Bd. 24, S. 639. 1894.
- Gordon, J.: Cystin im Bakterienstoffwechsel. *Journ. of pathol. a. bacteriol.* Vol. 27, p. 123—124. *Leeds Univ.: Ber. ges. Physiol.* Bd. 25, S. 112. Ref. Seligmann.
- Gortner, R. A.: *Journ. of the Americ. chem. soc.* Vol. 37, p. 39, 42. 1915—1920.
- Haberlandt, Ludwig: Das Hormon der Herzbewegung. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1927.
- Hart, E.: Über die quantitative Bestimmung der Spaltprodukte von Eiweißkörpern. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 33, S. 347. 1901.
- Haupt: Erfolge der Novocytbehandlung auf verschiedenen Anwendungsgebieten. *Fortschr. d. Med.* Nr. 49 vom 9. 12. 1927.
- Heffter, A.: Gibt es reduzierende Fermente im Tierkörper? *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 1908. S. 253.
- Henriques: Läßt sich durch Fütterung mit Zein oder Gliadin als einziger stickstoffhaltiger Substanz das Stickstoffgleichgewicht herstellen? *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 60, S. 105. 1909.
- Hertwig, Richard: Über physiologische Degeneration bei Protozoen. *Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München* 1900. H. 1.
- Über neue Probleme der Zellenlehre. *Arch. f. Zellforschung* Bd. 1. 1908.
- Heubner, Wolfgang und Meyer-Bisch: Über Sulfat- und Esterschwefelsäure in normalen und pathologischen Körperflüssigkeiten. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 122, S. 120.
- Über den Einfluß von Schwefelinjektionen auf den Gelenkknorpel. *Biochem. Zeitschrift* Bd. 122, S. 128.

- Hirsch, R. und E. Leschke: Der gesamte Energie- und Stoffumsatz beim aktiven anaphylaktischen und beim Anaphylatoxinfieler. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* Bd. 15, S. 335. 1914.
- Hoff: Über Hautkrebs und intracutane Krebsdiagnostik. *Münch. med. Wochenschr.* 1924. Nr. 25.
- Hoffmann, E.: Über eine nach innen gerichtete Schutzfunktion der Haut (Esophylaxie) nebst Bemerkungen über die Entstehung der Paralyse. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919. S. 1233.
- Hopkins, F. G. und S. W. Cole: *Proc. of the roy. soc. of med.* Vol. 68, p. 21. 1901.
- — A Contribution to the Chemistry of Proteins. *Journ. of physiol.* Vol. 27, p. 418. 1901.
- Hoppe-Seyler, G.: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 12, S. 1. 1888.
- — Berlin. *klin. Wochenschr.* 1892. Nr. 29, S. 43.
- Jacoby: Studien zur allgemeinen Vergiftungslehre. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 76, S. 275.
- Jaffe, M.: Über die nach Brombenzol usw. im Organismus entstehenden schwefelhaltigen Säuren. *Chem. Ber.* Bd. 12, S. 1092. 1879.
- Jena, E.: Eiweißernährung und Krankheiten. *Ärztl. Rundschau* 1925. Nr. 11.
- und Haupt: Über ein aus der Haut gewonnenes Eiweißderivat mit bemerkenswerten Eigenschaften. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1927. Nr. 6.
- Jesionek: Biologie der gesunden und kranken Haut. Leipzig: Vogel 1916.
- Kahn: Die Differentialdiagnose maligner Tumoren aus wenigen Tropfen Blut. *Klin. Wochenschrift* 1924. Nr. 21, S. 920.
- Kast, A.: *Zeitschr. f. physikal. Chem.* Bd. 11, S. 501. 1887.
- Keeser, E. Über Entgiftungsmöglichkeiten im Organismus. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 122, H. 1/2.
- Kenneth: Veränderungen der Schutzfunktionen der Haut durch künstliche Bedeckungen. *Americ. journ. of dermatol.* 1906.
- Kestner, O. und Knipping: Die Ernährung des Menschen. Berlin 1924.
- Keudell, Edward C. und Nord: Umkehrbare Oxydationsreduktionssysteme von Cystein-Cystin und reduziertem und oxydiertem Glutathion. *Journ. of biol. chem.* Vol. 69, p. 295—337. Rochester.
- Klemens: Die Haut als Angriffsorgan der Behandlung. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. S. 31.
- Klercker af, Otto Kj.: Über Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin in fieberhaften Krankheiten. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 68, S. 22.
- Korschelt, E.: Lebensdauer, Alter und Tod. Jena 1924. 3. Aufl.
- Kraus, F.: Fieber und Infektion. *Handb. d. Stoffwechsels v. Noorden* S. 578—668.
- Lambert und Wolff: *Journ. of biol. chem.* 1907.
- Lang, S.: *Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol.* Bd. 34, S. 247. 1894.
- Langer: Röntgenulcera. *Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh.* Bd. 22, H. 5/6 vom 20. Februar 1927.
- Leimdörfer, A.: Über den Einfluß der parenteralen Eiweißzufuhr auf den Gasstoffwechsel. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 130, H. 4—6, S. 409.
- Lipschütz, Alex.: Allgemeine Physiologie des Todes. Braunschweig 1915.
- Loeper, M. Ollivier, J. und J. Tonnet: Der Gehalt an Gesamtschwefel und neutralem Schwefel im Serum bei Melanodermien. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Tome 93, p. 95—97.
- Lönne: Eigenmilchinjektion und Brustsekretion bei Wöchnerinnen. *Zentralbl. f. Gynäkol.* Bd. 43, S. 908. 1919.
- Luithlen, F.: Tierversuche über Hautreaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1911, S. 703.
- Über Chemie der Haut. *Wien. klin. Med.* Bd. 25, S. 658. 1912.
- Über Veränderungen der Hautreaktion. *Wien. klin. Wochenschr.* 1913. S. 1836.
- Vorlesungen über Pharmakologie der Haut. Berlin: Julius Springer 1921.
- Lutz: Biologische Wirkung der Strahlen auf die Haut. *Arch. f. Dermatol.* Bd. 124, H. 2. 1917.
- Madge, Kaye: Beobachtungen über das Verhalten einer die Nitroprussidreaktion in der Haut und in den Haaren ergebenden Substanz. Vgl. Kaye und Lloyd: *Biochem. journ.* Vol. 18, p. 1043. C. Vol. 1, p. 401. 1925.

- Maliwa, E.: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung von sog. Schwefelbädern. Wien. klin. Wochenschr. 1925. Nr. 48.
- Malossi, C.: Biochemie e Terapia Sperimentale Anno 11, Fax 12. 1925.
- Manoiloff, E.: Idiosyncrasie au brome manifestation anaphylactique. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tome 15, p. 761. 1913.
- Maupas, E.: Recherches experimentales sur la multiplication des infusioires ciliés. Arch. de zool. exp. et gén. Tome 6. 1888.
- Marenghi: Zitat nach Malys Jahresber.
- Mathews, A. P. und Walker: Journ. of biol. chem. Vol. 6, p. 299—312. 1910.
- — On the Neutrality equilibrium in blood and protoplasma. Journ. of biol. chem. Vol. 6, p. 29/37. 1909.
- — The spontaneous oxydation of Cystin. Journ. of biol. chem. Vol. 6, p. 21/28. 1909.
- Mautner, F.: Über Hautreaktion bei gesunden und ekzematösen Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 8, S. 461. 1913.
- Meirowsky: Über einen biologischen Nachweis der Wirkung von Hautextrakten. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 19.
- Meyer, O. B.: Über die Wirkungen von Frauen- und Kuhmilch auf glatte Muskulatur. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 315.
- Meyer-Bisch und E. Basch: Über das Schicksal parenteral verabreichten Schwefels und seinen Einfluß auf den Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 118, S. 39.
- Meyerhof, Otto: Über Blausäurehemmung in autoxydablen Sulphydrilsystemen. (Mit 2 Textabbildungen.)
- Mörner: Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 34, S. 207. 1901.
- Montgomery, Thos. H. jun.: On Reproduction animal life cycles and the biological. mit. Transact. of the Texas Acad. of science Vol. 9. 1906.
- Mühlmann, Moisei: Das Altern und der physiologische Tod. Ergänzungen zur physikalischen Wachstumslehre. Jena 1910.
- Müller, E. F.: Die Haut als immunisierendes Organ. Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 23; 1922, Nr. 43, S. 51; 1924. Nr. 7, S. 21 und 25.
- Müller, Erich und Steudel: Beiträge zur Kenntnis des Säuglingsstoffwechsels. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 76, S. 297.
- Munk, J.: Arch. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 142. 1876.
- Nencki: Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweißes. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1. 560. 1895. S. 560.
- Über Rodaminsäure. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, Nr. 2, S. 2277. b.
- Über das Eiweiß der Milzbrandbacillen. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, Nr. 2, S. 2605.
- Neubauer: Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 95, S. 211. 1909.
- Neuberg, C.: Über Cystin I. Chem. Ber. Bd. 35, S. 3161. 1902.
- Chemische Umwandlungen durch Strahlenarten. II. Biochem. Zeitschr. Bd. 17, S. 270. 1909.
- und P. Mayer: Über Cystein II. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 44, S. 472. 1905.
- — Über das linke und rechte Proteincystin. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 44, S. 498. 1905.
- und E. Ascher: Notiz über Desaminocystin und Aminoäthandisulfid. Biochem. Zeitschrift Bd. 5, S. 451. 1907.
- Nolf, P.: De la nature d'hypoleucoctose protopeptonique. Arch. intern. d. physiol. Tome 1, p. 242. 1904.
- Ambulance l'Océan. Tome 1, p. 197. 1917.
- Oesterberg und Wolf: Eiweißstoffwechsel beim Hund. Biochem. Zeitschr. Bd. V, S. 304. 1907. S. 304.
- Oppenheimer, C.: Der heutige Stand der Eiweißforschung. Therapie d. Gegenw. 1926. Nr. 1, S. 27.
- Otto, Richard und Hans Munter: Bakteriophagie. Weichardts Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1924.

- Pambrey: Die Funktionen der Haut. The british Journ. of dermatol. 1910.
- Petersen: Über die Anwendbarkeit von Anilinfarben als Reagens auf Gallenfarbstoff im Harn. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 41, S. 1891.
- Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 33. 1912.
- und Weichardt: Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung. Berlin: Julius Springer 1923.
- Petow, H. und Siebert: Zur Zeit im Druck.
- Piery, Bonnamour und Miland: Journ. de méd. de Lyon 1925. Tome 5. p. 3.
- Pollak, L.: Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2, S. 430. 1902.
- Popielski: Über den Einfluß des Pepton W. He auf die Tätigkeit des isolierten Säugetierherzens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 130, S. 394. 1909.
- Primavera: Giorn. intern. de S. med. Vol. 30. 1909. Biochem. Zentralbl. Bd. 9, S. 337. 1900.
- Pütter: Die Atmung der Protozoen. Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 5. 1905.
- Ribbert: Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908.
- Rohden: Die Haut, ein Resorptionsorgan. Dtsch. med. Ztg. 1903. Nr. 28.
- Rubner, Max: Die Ernährungsphysiologie der Hefezelle bei alkoholischer Gärung. Leipzig 1913.
- Salkowski, E.: Jahresber. über die Fortschritte der Tierchemie S. 457. 1880.
- Sato, T.: Über die Entstehung der Ätherschwefelsäure im Organismus. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 63, S. 378. 1909.
- Saxl: Über die Störungen in Eiweißstoffwechsel Krebskranker. Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 224.
- Segale, M.: Sui ricambio nelle anafilassi da siero. Biochim. e terap. sperim. Vol. 4, p. 162. 1913.
- Shermann, H. C. und Alice Thompson Merrill: Cystin bei der Ernährung der wachsenden Ratte. Journ. of biol. chem. Vol. 63, p. 331—337. Columbia Universit., New-York.
- Schittenhelm, A. und W. Weichardt: Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit: Über die biologische Differenzierung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten durch ihre Wirkung auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10 u. 11. 1912.
- Schüller, J.: Über die Entgiftungspaarungen im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 106. S. 265—275. Köln, Univ.
- Schultz, J. H.: Die Prüfung der Hautreaktion auf chemische Reize. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 77, S. 347. 1913.
- Schulze: Journ. f. Landwirtschaft Bd. 54, S. 65. 1906.
- Simon, G. E. und D. G. Campbell: Beitrag zum Studium der Cystinurie. Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Tierchem. S. 785. 1906; Bull. of Johns Hopkins hosp. Vol. 15, p. 364. 1906; Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Tierchem. S. 785. 1906.
- Spiegel, L.: Beiträge zur Kenntnis des Schwefelstoffwechsels beim Menschen. Verd. Arch. Bd. 166, S. 364. 1901.
- Spiethoff, B.: Die Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut und des Gesamtorganismus durch Injektionen von Eigenserum, Eigenblut und Natrium nucleinicum. Dermatol. Wochenschr. 1913. S. 1227.
- Städeler: Jahresber. d. Chem. Bd. 708. 1856.
- Stahl, A.: Untersuchungen über die Beeinflussung normaler und pathologisch veränderter Haut durch parenterale leistungssteigernde Reiztherapie. Zeitschr. f. exp. Med. 1922. S. 318.
- Starkenstein, E.: Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 205.
- Stedel, H. und J. Ellinghaus: Über die Aminosäurefraktion des normalen Säuglingsharnes. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 77, S. 297.
- Stolnikow: Über die Bedeutung der Hydroxylgruppe (HO) in einigen Giften. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 8, S. 235. 1884.
- Strandberg: Bedeutung der inneren Sekretion in der Dermatologie. Stockholm 1917.
- Sutton: Experimente über die Resorption durch die Haut. Dermatol. Monatsh. 1906.



- Svenson: Stoffwechselfersuche an Rekonvaleszenten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, S. 86.
- Tamura, Sakae: Über die chemische Zusammensetzung der Diphtheriebacillen. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 87, S. 85. 1913; Bd. 89, S. 288. 1914.
- Tappeiner, H.: Über die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Atmung und Kreislauf. Arch. f. exp. Pharmazie u. Pathol. Bd. 37, S. 325.
- Treibmann: Zur Zeit im Druck.
- Unna: Über die Zusammensetzung und Bedeutung der Hornsubstanzen. Med. Klinik 1908. S. 33.
- Die Tatsachen über die Reduktionsorte und die Sauerstofforte des tierischen Gewebes. Berlin. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 13.
- Die Sauerstofforte und Reduktionsorte. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 87. 1915.
- Biochemie der Haut. Jena: Gustav Fischer 1913.
- und Golodetz: Biochemie der Haut. Handb. d. Biochem. v. Oppenheimer.
- Valentiner: Jahresber. d. Chem. Bd. 185, S. 675.
- Velden, von den, R.: Beiträge zur parenteralen Proteinkörpertherapie. Berlin. klin. Wochenschr. 1919. S. 481.
- Zentralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 14, S. 886. 1876.
- Verworn: Erregung und Lähmung. Eine allgemeine Physiologie der Reizwirkungen. Jena 1914.
- Voegtlin, Carl, J. M. Johnson und A. H. Dyer: Über den Mechanismus der Cyanidreaktion. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 27, p. 467. 1926, sowie Bd. 24, p. 305. 1925.
- H. A. Dyer und C. S. Leonhard: Über die Spezifität des sog. Arsenikrezeptors bei höheren Lebewesen. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Vol. 25, p. 297. 1925.
- Volkmar: Der Schwefel als Zellgrundstoff und als Heilmittel. Fortschr. d. Med. 1921. S. 554.
- Walker, Ernest: Die Sulphydrilreaktion der Haut. Biochem. Journ. Vol. 19, p. 1085—87. 1925. Oxford.
- Warburg, Otto: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 12, S. 535.
- und Seishi, Sakuma: Über die sogenannte Autoxydation des Cysteins.
- Ward, Fred Wilbert: Das Absorptionsspektrum von einigen Aminosäuren. Aus dem biochem. Lab. Cambridge. Biochem. Journ. Vol. 17, Nr. 6. 1923.
- Weichardt, W.: Die Aktivierung der Körperzellen und der Infektionserreger. Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 35, S. 1725.
- Die Aktivierung der Infektionserreger. Jahresber. f. ärztl. Fortbild. 1922, H. 10.
- Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. Ergebn. d. Hyg., Bakteriolog., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 5, S. 275. 1922. Berlin: Julius Springer.
- Über unspezifische Leistungssteigerungen (Protoplasmaaktivierung). Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 91.
- Über die Wirkung parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1914. Org. Bd. 22, S. 586.
- Methoden der Erforschung unspezifischer Beeinflussungen. Handb. d. biol. Arbeitsmethoden von E. Abderhalden. Abt. 13, Teil 2, S. 665.
- Unspezifische Immunität. Jena: Gustav Fischer 1926.
- Fortschritte auf dem Gebiete der unspezifischen Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 12, S. 490.
- Über Spezifität. Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 33.
- Weismann, A.: Über die Dauer des Lebens. Jena: Gustav Fischer 1882.
- Über Leben und Tod. Jena: Gustav Fischer 1892.
- Weiß, Fr.: Über die Anhydroester der Aminosäuren und eine Synthese der Merkapto-säuren. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 20, Nr. 70. 1895.
- Wendt, v. G.: Über den Eiweiß- und Salzstoffwechsel beim Menschen. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 17, S. 211. 1905.
- Winkler: Studien über das Eindringen des Lichtes in die Haut. Dermatol. Monatsh. 1908.

- Winterstein, E. und E. Strickler: Die chemische Zusammensetzung des Kolostrums mit besonderer Berücksichtigung der Eiweißstoffe. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 47, S. 67. 1906.
- Wohlgemuth, J.: Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. I und II. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 40, S. 81. 1903; Bd. 43, S. 469. 1905.
- Zur Kenntnis des Phosphorurins. Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 44, S. 74, 428. 1905.
- Woodruff, Lorande Loos: Two Thons and Generations of Paramaecium. Arch. f. Protistenkunde Bd. 21. 1911; Biol. Zentralbl. Bd. 33. 1903; Biochem. bull. Vol. 1, Nr. 3. 1912.
- Wyon, G. A. und Mc J. W. Leod: Vorläufige Mitteilung über Behinderung von Bakterienwachstum durch Aminosäuren. Journ. of hyg. Bd. 21, S. 376—385. 1923; Ber. ges. Physiol. Bd. 26, S. 306. 1924.
- Ziveri: Beitrag zum Studium der Resorption durch die Haut. II. Morgagni 1904. Nr. 11.

## Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abadjieff, B. 34, 45.  
 Abderhalden 397, 412, 420, 554, 555, 588, 589, 611.  
 Abel 282, 283, 289, 595, 611.  
 Abelin 424, 469, 472, 473, 474, 475, 555, 561.  
 Abraham 557.  
 Abramson, H. L. 217, 221.  
 Ackermann 586, 612.  
 Adelsberger, L. 40, 50.  
 Adil-Bey 218, 230, 231, 232.  
 Albrecht 283, 289.  
 — B. 218, 221.  
 — E. 289.  
 — H. 264, 289.  
 Alexander 25, 259, 268, 289.  
 — M. E. 50.  
 Alivisatos, G. P. 210, 221.  
 Allen 99.  
 Almeida, d' 408, 427, 444, 452, 555.  
 Almqvist 168.  
 Amar 536, 555.  
 Amos, H. L. 213, 214, 216, 217, 221, 225.  
 Amzel, R. 45.  
 Andersen 555.  
 Anderson 116, 127, 162, 179, 277, 289, 414.  
 — J. F. 217, 221.  
 — John I. 68.  
 Andervort, H. B. 207, 221.  
 Andriewsky, P. 189, 218, 221.  
 Angeloff, S. 218, 221.  
 Angerer, K. v. 189, 221, 249.  
 Angus 299, 340.  
 Antic 157, 174.  
 Aoyama, K. 72, 116.  
 Applemans, R. 190, 223.  
 Ardern 346, 360, 365, 377.  
 Arima, R. 72, 116.  
 Arloing, F. 67, 102, 116.  
 — S. 54, 57, 65, 66, 116.  
 Armand-Delille 186, 221.  
 Armspach 301, 340.  
 Armstrong 166, 174, 224.  
 Armuzzi 128, 149, 159, 176, 182.  
 Arnaud, F. 196, 221.  
 Arndt 206, 221.  
 Arnhold, Fritz 377.  
 Arnold 257, 354, 565.  
 — J. 289.  
 — L. 191, 193, 194, 195, 196, 221, 222.  
 Arnoldi 435, 555.  
 Aron 239, 289.  
 Aronson 439, 555.  
 Artz, L. 200, 221.  
 Ascher 543, 544, 555.  
 Ascher, A. E. 591.  
 — E. 615.  
 Aschner 434, 440, 555.  
 Aschoff 257, 289.  
 Ascoli 86, 87, 111, 116.  
 Ashehov, I. N. 196, 222.  
 Asher 433, 439, 441, 474, 555.  
 Aszodi 423, 439, 555.  
 Athanasiu 435, 555.  
 Atkinson 441, 555.  
 Atwater 390, 395, 397, 398, 401, 418, 513, 554, 555.  
 Atzler 397, 402, 403, 493, 495, 505, 517, 523, 525, 526, 528, 530, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 544, 554, 555.  
 Aub 435, 556.  
 Avery, O. T. 28, 45, 47.  
 Awrech, W. 17, 48.  
 Baader 535, 556.  
 Babes 210, 222.  
 Bach, H. 351, 354, 357, 358, 365, 366, 377.  
 Bachmann, F. 359, 377.  
 Badham, Ch. 331.  
 Bächer 186, 228.  
 Baehr, G. 612.  
 Baermann 160, 166, 174, 179.  
 Baetjer, Anna 323, 340.  
 Baginski 76.  
 Bail 97.  
 Bailly 122.  
 Baily, T. Lewis 365, 377.  
 Bainbridge 492, 493, 497, 554, 556.  
 Baker 556.  
 Balas, L. 46.  
 Baldwin, E. R. 116.  
 Ballin 260, 289.  
 Bandisch, O. 591, 612.  
 Bang 4, 85, 476, 556.  
 Banzhaf, E. J. 214, 217, 231.  
 Bar 556.  
 Barbeau 558.  
 Barbier, H. 107.  
 Barcroft 401, 436, 492, 542, 556.  
 Baroni, V. 209, 218, 222, 230.  
 Barr 481, 482.  
 Barreto 454.  
 Barron, C. 49.  
 Bartel 69, 116, 272, 289.  
 — J. 59.  
 Barthel 259, 261, 289.  
 — Chr. 358, 377.  
 Basch, E. 615.  
 — S. 612.  
 Basiakine, N. A. 366, 377.  
 Basset, J. 207, 222.  
 Battige, A. 344, 351, 377.  
 Battistini 138, 174.  
 Bauer 407, 557.  
 Baumann 435, 439, 557, 560.  
 — E. 591, 593, 612.  
 Baumgarten, v. 64, 65, 116.  
 Baylis, J. R. 362, 377.  
 Beaufort, A. C. de 189, 235.  
 Bechhold, H. 189, 190, 222, 354, 361, 362, 377.  
 Becker 195, 222, 327.  
 Béclère, A. 204, 205, 222.  
 Bedford, T. 300, 313, 318, 320, 321, 329, 330, 335, 336, 340, 342.  
 Bedson, S. P. 212, 213, 222.  
 Beebe 282, 293.  
 Behring, v. 54, 55, 62, 63, 65, 76, 77, 112, 116.  
 Bein 418.  
 Beintker 197, 222.  
 Beitzke 247, 257, 264, 289, 290.  
 Belfanti 63, 116.  
 Belli 266.  
 Belonowsky, G. D. 186, 187, 222.  
 Beneden, van 111, 121.  
 Benedict 388, 390, 391, 396, 397, 398, 399, 401, 403, 404, 405, 406, 407, 412,

- 414, 415, 417, 418, 423, 427, 432, 434, 443, 445, 446, 447, 451, 452, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 462, 466, 467, 468, 469, 474, 475, 529, 536, 538, 540, 548, 552, 554, 555, 556, 557, 558.
- Beninde 251, 264, 269, 270, 290.
- Benjamin 35.
- Bennighof 272, 290.
- Bergel 142, 174.
- Berger 35, 557.
- W. 612.
- Bergmann 425, 556, 587, 588, 612.
- G. v. 46.
- Bermann, L. 612.
- Bermbach, P. 200, 203, 222.
- Bernard, Léon 101, 117.
- Noel 111, 117.
- Bernhard, G. 195, 222.
- Bernstein 434, 435, 556.
- Berry, J. L. 209, 222.
- Bertarelli, E. 186, 222.
- Berthelot 391, 556.
- Bertschi 434, 556.
- Besançon 97.
- Besredka 69.
- Bethe 541, 556.
- Bettencourt 283, 290.
- Bevan 152, 174.
- Beyerink, M. W. 356, 377.
- Bezault 364, 377.
- Bialosuknia, W. 46.
- Bicalho 182.
- Bickel 452, 556.
- Bidder 388, 556.
- Bieling 612.
- Biamond, A. G. 189, 222.
- Bienstock 359.
- Bier, A. 612.
- Bierbaum 58, 122.
- Bilouet, V. 355, 378.
- Biltz 356, 362, 381.
- Bing 443, 556.
- Biraud, Y. 105.
- Bischoff 388, 563.
- Bizzari, A. 198, 222.
- Blanc 213.
- G. 111, 117, 207, 222.
- Blanchard 179.
- Bleyer, L. 355, 378.
- Bliss 277, 290.
- Blobelt 440, 556.
- Blum 586, 591.
- K. 193, 222.
- L. 591, 612.
- Blume 266, 290.
- Blumenberg 91, 122.
- Blumenthal, F. 60, 120.
- Blunk, H. 373, 378.
- Blunt 434, 457, 556.
- Bock 423, 556.
- Boeg 272, 290.
- Böhme, W. 75, 117.
- Böing 181.
- Boez, L. 75, 117, 189, 232.
- Bogendörfer, L. 600, 612.
- Bohr 417, 556.
- Boimièrè 84.
- Boissière 119.
- Bokay, J. v. 214, 222.
- Bolton, J. 346, 349, 364, 365, 367, 378.
- Bonazzi, A. 357, 378.
- Bondon 107.
- Boni 259, 290.
- Bonis, A. 212, 235.
- Bonnamour 605.
- Bonnell 140, 175.
- Bonnet 97, 99, 463, 464, 476, 563.
- Boothby 435, 436, 459, 549, 556.
- Boquet, A. 29, 46, 57, 58, 97, 99, 100, 111, 117, 118, 121.
- Borchardt, L. 612.
- Bordet, J. 2, 190, 195, 222, 223, 231.
- Bornstein 435, 540, 556.
- Borrel, A. 58, 75, 117.
- Bosanyi, Andor de 608, 612.
- Bouckart 437, 556, 561.
- Bradbrooke 504.
- Bradbrooke 547, 557.
- Braeuning 240, 266, 267, 273, 290.
- Brahm, B. 46.
- Branch 121.
- Brandt, R. 33, 46.
- Bratusch-Marrain 272, 290.
- Braun 5, 15, 133, 134, 170, 174, 182.
- Bredig 356.
- Breeds 582.
- Breindl, F. 612.
- Breinl 323.
- F. 591.
- Brensky, A. A. 378.
- Breton 58, 60, 117, 422, 556.
- Brewer, H. V. 209, 210, 234.
- Brezina 469, 530, 536, 556, 563.
- Brieger 543, 544, 555.
- Bright 435, 556, 560.
- Brimont 138, 146, 179.
- Bristol 277, 290.
- Bronfenbrenner, J. J. 186, 223.
- Brooks 340.
- Brough 411, 556.
- Brown 57, 136, 158, 159, 160, 164, 167, 174, 176, 180, 214, 215, 562.
- C. P. 228.
- Davis 604, 612.
- Lawrason 74.
- Bruce 125, 150, 297.
- Bruck 175, 273, 290.
- Brusch 440, 441, 556.
- Bruns 355.
- Bruschettini 54, 70, 117.
- Brussin 140, 148, 175.
- Bruyant, L. 74, 117.
- Bruynoghe, R. 190, 191, 194, 223.
- Buchner 239, 244, 246, 249, 258, 259, 260, 290.
- Bürger 431.
- Bürgi 605, 612.
- Bugge, G. 218, 232.
- Bull, C. G. 214, 223.
- Bulloch, W. 245.
- Bullock, L. T. 200, 203, 209, 210, 234.
- Burger 556.
- Burmeister, W. H. 209, 223.
- Burn 436, 437, 438, 512, 556.
- Burnet, E. 207, 223.
- Buschke 146, 164, 166, 169, 175, 178, 578, 611, 612.
- Busson 175.
- Buswell, A. M. 350, 351, 352, 358, 360, 362, 371, 372, 374, 375, 376, 378.
- Cacace 266.
- Cadéac 269, 290.
- Calinescu, I. 218, 230.
- Calkins, N. Gary 601, 612.
- Calmette, A. 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 69, 70, 71, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 86, 90, 91, 92, 96, 98, 100, 101, 202, 103, 104, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 120, 185, 223, 257, 263, 264, 271, 290.
- Calvert, H. T. 348, 356, 367, 370, 378, 384.
- Cameron 460, 557.
- Caminopetros 213.
- Campbell 340, 448, 454, 491, 507, 536, 557, 559.
- D. G. 616.
- Camus, L. 204, 205, 223.
- Candy 378.
- Cannon 436, 441, 557.
- Cantacuzène 61, 111, 118.
- Capon, E. R. 378.
- Carlisle 151.
- Carpenter 399, 403, 415, 467, 468; 469, 536, 538, 554, 556.
- Carrasco 433, 560.
- Carrel 584, 589.
- Carrier 305.
- Casagrandi, O. 201, 223.
- Caspari 452, 563.
- Casper 28, 50.
- Catanei 171, 175.
- Cathcart 529, 536, 556, 557.
- Cauterman, E. 377, 378.
- Cavagnis 62.

- Cavel, Lucien 364, 365, **378**.  
 Celli 131.  
 Centanni, E. 209, 210, **223**,  
**235**.  
 Césari, E. **232**.  
 Chahovitsch 435, 436, 450,  
**557, 558**.  
 Chambers **340**.  
 Chambon 204, 205, **222**.  
 Chang-Chia-Pin 200, **223**.  
 Charama 454, **557**.  
 Charlouis 160, 161.  
 Chaussé 239, 242, 243, 244,  
 247, 263, 265, 266, 268,  
 269, 270, 272, **290, 292**.  
 Chauveau 76, 492, 513, 540,  
**557**.  
 Chen, S. P. 277, **290**.  
 Chen-Yu-Hsiang 200, **223, 282**,  
**290**.  
 Chesney 165, **175, 217, 221**.  
 Chiari 89, 90, **118**.  
 Chievitz 278, **290**.  
 Chlopin 538, **557**.  
 Christmann **378**.  
 Christophers **175**.  
 Chu-Jen-Ku **175**.  
 Chvostek 441, **557**.  
 Citron 6, 142, **175**.  
 Ciuca, M. 190, 195, 209, **222**,  
**223**.  
 Clairmont, P. 210, **228**.  
 Clark 277, 281, 344, 454.  
 — P. F. 216, 217, **225**.  
 — - Kennedy 495, 504, 547,  
**557**.  
 Clarke 453, **562**.  
 Cocault-Duvergne 100.  
 Cohn 575.  
 — E. **612**.  
 Cohnheim 427, **557**.  
 Cole 595.  
 — S. W. **614**.  
 Colé **118**.  
 Coleman 465, 471, **557**.  
 — Leslie C. 358, **378**.  
 Collet 434, 451, **558**.  
 Collier **175, 178**.  
 Collis **340**.  
 Conads **612**.  
 Conheim 261, **290**.  
 Convent, A. 204, **226**.  
 Coombs, J. N. 347, **378**.  
 Cornet 248, 257, 263, 264,  
 265, 266, 269, 273, **290**.  
 Costa Cruz, J. da 192, **223**.  
 Coste 272, **290**.  
 Coulaud 91, **118, 271, 290**.  
 Coulon, A. de 75, **117**.  
 Courmont 62, **118**.  
 — P. 356, **378**.  
 Couvelaire 102, 103, **118**.  
 Cox, G. Lissant 102.  
 Cramer 433, **557**.  
 Cran **175**.  
 Crawford, G. H. 212, 213, **222**.  
 Cremer 461, **557**.  
 Creyx 140, **175**.  
 Crofts 414, 447, **556**.  
 Cunningham 148, **175**.  
 Curasson, G. 218, **223**.  
 Czerny, A. **612**.  
 Da Costa Cruz, J. 192, **223**.  
 Daels 171, **175**.  
 Dahm 197, 203, **223**.  
 Dahmen, H. 128, 219, **223**.  
 Dale 436, 437, 512, **556**.  
 Danielsohn 611, **612**.  
 Dannmeyer 453.  
 Danulesco 277.  
 Das Gupta 162, **177**.  
 Davenport, A. 358, **379**.  
 — S. 328, **341**.  
 David 213, 439, **557**.  
 Davidson 127, 161, **175**.  
 Davis, W. M. 214, **224**.  
 Davison, W. C. 187, **236**.  
 Dean, H. R. 187, **224**.  
 Debains, E. **232**.  
 Debré 272, **290**.  
 — R. 97, 99, 101, **117**.  
 Decamps, N. **224, 236**.  
 Decker, de 413, **563**.  
 Degive 63, **118**.  
 Deicher 276, 277, 282, 286,  
**290, 291**.  
 Delanoe **233**.  
 Delbanco 171, **175**.  
 Delcourt-Bernard 415, **557**.  
 Déléarde 117.  
 Demange, E. 602, **612**.  
 Dembinski 58, **118**.  
 Demoll, Reinhard 345, 346,  
 350, **378**.  
 Descamps 186.  
 Deuticke **557**.  
 Deycke 60, 61, **119**.  
 Dick 277, 280, **290**.  
 Di Donna 59, **119**.  
 Diénert, F. 358, 360, 361, 365,  
**378, 379**.  
 Dienes, L. 29, 30, 46.  
 Dietl 272, **290**.  
 Dieudonné 66, **119, 290**.  
 Dios 154, **177**.  
 Disse 56, 112, **119**.  
 Dittler, F. W. 344, 351.  
 Dixon 62, 436, **556**.  
 Dobrowolskaja, N. A. 209,  
**224**.  
 Dochez 277, **290, 294**.  
 Döllken 604, **613**.  
 Dölter, W. 29, 40, 48, **51**.  
 Doerr, R. 5, 7, 8, 14, 35, 44,  
 46, 188, 190, 197, 212, 213,  
 218, **224, 228, 612**.  
 Doflein, F. 602, **612**.  
 Doisy, Edward A. **613**.  
 Dold 282, **290**.  
 — H. 213, **224**.  
 Domingo 111, **122**.  
 Donati, A. 209, **224**.  
 Donatien 80, **181**.  
 Dor 62, **118**.  
 Douglas 408, 409, 412, 453,  
 480, 535, 536, **557, 558**.  
 Downs, C. M. 214, **235**.  
 Draper, G. 217, **224**.  
 Dresel 440, **556**.  
 Dreyer 428, 432, 458, 459, **557**.  
 — G. 61, **119**.  
 Drinker 258, **290**.  
 Dubois 194, **223, 432, 457**,  
 458, 459, **557, 560, 582**.  
 Du Bois 446, 447, 452, 465,  
 471.  
 — - Reymond **554**.  
 Dubreuil 240, **294**.  
 Duccheschi 595, **613**.  
 Duckworth, C. E. 364, **379**.  
 Dudley 245, **290**.  
 Dürck 172, 259, **290**.  
 Dufourt 102.  
 Duggar, B. M. 190, **224**.  
 Dujarric de la Rivière, R. 194,  
**224**.  
 Dukelsky **175**.  
 Dunbar 343, 344, 357, 362,  
 372, **379**.  
 Durig 411, 422, 452, 457, 469,  
 492, 505, 513, 514, 530,  
 535, 536, 551, 552, **554**,  
**557, 563**.  
 Dusser de Barenne 407, 542,  
**557**.  
 Dwijkoff 88, **119, 120**.  
 Dye 457, **556**.  
 Dyer 166, **192**.  
 Eagles, G. H. 186, **224**.  
 Eakin 434, **562**.  
 Earle 452, **557**.  
 Eber 63, 66, **119**.  
 Ebersson 138, 159, 165, 172,  
 175, 214, **221**.  
 Eckard 126.  
 Eckert 215, **224**.  
 Eckstein 433, 434, 470, 473,  
**557**.  
 Eddy 353, 370, 371, **379**.  
 Edelmann 66, **119**.  
 Edge 331.  
 Edwards 67, **119**.  
 — G. P. **378**.  
 Ehrenberg, Paul 354, **379**.  
 Ehrlich 29, 56, **175**.  
 — E. 46.  
 — Paul 2, 3, 4, 32, 71, 77,  
 112, 144, 145, 148, 149,  
 150, 162, 163, 167, 170,  
 175, 592.  
 Eichmüller, H. 346, **379**.  
 Eijkmann 452, **557**.  
 Eisenberg, Ph. 355, **379**.

- Eisler, M. 29, 46, 186, 194, 211, 224.  
 Eliasberg 273, 290.  
 Eliava 188, 189, 190, 224, 227.  
 Ellinger 586, 613.  
 Ellinghaus, J. 616.  
 Elliot 557.  
 Ellis 175.  
 — D. 375, 379.  
 Elrod, Henry E. 370, 379.  
 Elsner 383.  
 Elton 329, 340.  
 Embden 479, 480, 485, 495, 557.  
 Emery 391, 557.  
 Emmerich 242, 290, 356, 379.  
 Emmes 474, 556.  
 Enderlen 246, 290.  
 Engel 495, 557, 582.  
 Engelhardt 290.  
 Engelmann 266, 290.  
 Engmann 175.  
 Eppinger 435, 494, 557.  
 Epstein 138, 163, 175.  
 Ercklentz 295.  
 Erdmann, R. 218, 224, 584, 589, 613.  
 Erismann, Herm. 379.  
 Ernst, W. 218, 224.  
 Evans 436, 514, 557.  
 Evers 177.  
 Ewing, J. 196, 224.
- Falk 445, 560.  
 — J. S. 203, 205, 227.  
 Falloise 101.  
 Falta 434, 435, 556.  
 Farmer 340.  
 Fasal 613.  
 Feldt 175.  
 Fengvessy, B. v. 613.  
 Fenn 526, 527, 528, 529, 557.  
 Fermi, C. 210, 224, 225.  
 Fernbach, Hans 599, 613.  
 Ferran, J. 54, 72, 73, 119.  
 Fialho 427, 555.  
 Ficker 142, 238, 239, 247, 281, 283, 290.  
 — M. 358, 379, 381.  
 Findel 246, 259, 263, 268, 269, 290.  
 Finger 157, 159.  
 Finzi 70.  
 Fischer 34, 149, 161, 177, 587.  
 — Ö. 47.  
 Fiske 340.  
 Fitz 437, 557.  
 Fleck 372, 379.  
 Fleisch 531, 557.  
 Fleischner, E. C. 217, 235.  
 Flemming 290.  
 Fletcher 477.  
 Flexner 277, 280.  
 — S. 192, 213, 214, 216, 217, 225.
- Flu, P. C. 191, 192, 193, 225.  
 — P. L. 355, 356, 379.  
 Flügge 237, 238, 244, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 263, 265, 266, 268, 270, 273, 274, 275, 277, 279, 283, 285, 286, 290, 291, 295.  
 Flurin, Henri 609, 613.  
 Förtig, H. 17, 46.  
 Folin 390, 557.  
 — O. 605, 613.  
 Fontes 59, 70, 119.  
 Forman 435, 556.  
 Forssman 4, 143, 175.  
 Forssner 101.  
 Forster 74, 175, 344.  
 Fowler, G. J. 344, 358, 365, 368, 372, 379.  
 Fraenkel 9.  
 — B. 76, 266, 291.  
 Fränkel, C. 127.  
 — E. 46, 47.  
 França 283, 290.  
 Frank 352, 371, 379.  
 Franke 144.  
 Frankenstein, O. 200, 203, 225.  
 Frankland 343, 365.  
 Fraser 277.  
 Fred, E. B. 358, 379.  
 Frédéricq 422, 558.  
 Freese, A. E. 214, 215, 228.  
 Frei 150, 158, 159, 160, 164, 165, 167, 169, 175, 176.  
 — W. 17, 47.  
 — Walther 356, 379.  
 Freiwirth, E. 14, 52.  
 Frentzel 392, 477, 530, 558.  
 Freund 120, 176, 286, 291, 440, 448, 449, 474, 558.  
 — J. 29, 30, 47.  
 Freundlich, Herbert 361, 362, 379.  
 Frey, v. 505, 551, 558.  
 Freyer, M. 201, 225.  
 Friedberger, E. 5, 47, 186, 209, 211, 225.  
 Friede 163, 177.  
 Friedemann 582, 613.  
 Friedländer 423.  
 Friedmann 66, 68, 119, 210, 233, 277, 282, 286, 291.  
 — E. 591, 592, 613.  
 Friedrich 154, 161, 181.  
 Fries, F. 347, 350, 355, 365, 368, 369, 373, 376, 380.  
 Frisco 121.  
 Fröhlich 611, 613.  
 Fromme 126, 136, 139, 152, 182, 278, 284, 291.  
 Frosch 218, 229, 257, 291.  
 Frost, W. H. 217, 221.  
 Fuchs 435, 558.  
 Fürth, O. v. 595, 613.  
 Fugate, G. L. 364, 379.
- Fujii, S. 204, 225.  
 Fujita, K. 37, 43, 47.  
 Full 468, 469, 525, 526, 536, 558.  
 Fuller, George W. 362, 365, 368, 370, 379.  
 Fulton 341.  
 Furusawa 409, 412, 414, 461, 508, 509, 510, 511, 558.
- Gabbe 433, 437, 558.  
 Gabritschewsky 136, 139, 176.  
 Galavielle 210, 233.  
 Galloway, I. A. 189, 229.  
 Gamble 451, 561.  
 Garner, J. H. 365, 379.  
 Garnier 69.  
 Garot 431, 563.  
 Gastinel, P. 198, 203, 204, 206, 225, 235.  
 Gay, F. P. 215, 225, 229.  
 Gayda 435, 558.  
 Gebhardt, A. 218, 225.  
 Geelmuyden 461, 475, 554.  
 Gehring, A. 359, 379.  
 Geigel 239, 291.  
 Geiger, W. 218, 225.  
 Geiling 611.  
 Geist 602.  
 Gelder, van 140, 176.  
 Gemünd, W. 356, 379.  
 Gendron, A. 231.  
 Gengou 231.  
 Gennerich, J. 346, 380.  
 Gennes, de 240, 291.  
 Gentile 438, 558.  
 Georgi 5, 8, 10, 16, 34, 181.  
 — F. 47, 51.  
 — W. 5, 14, 51.  
 Geppert 407, 408, 409, 412, 452.  
 Gerber, H. 217, 221.  
 Gerlach 86, 89, 91, 119, 211, 218, 225, 228, 400, 558.  
 Gerling 595.  
 Germano 242, 282, 283, 291.  
 Gerstmann 176.  
 Geschke 122.  
 Geßler 448, 449, 450, 541, 558.  
 Gfrörer 258, 292.  
 Ghon 264, 283, 289, 291.  
 Giaja 435, 449, 450, 558.  
 Giaxa, de 283.  
 Giemsa 163, 176.  
 Giese 426, 466, 562.  
 Gigon 455, 468, 469, 558.  
 Gilbert 62, 74, 123, 183.  
 Gildemeister 200, 226.  
 Gilliland 62, 63, 121.  
 Gins, H. A. 203, 204, 206, 225, 277, 281, 283, 291, 293.  
 Girard, L. E. J. 213, 225.  
 Glusmann, M. 209, 226.

- Goebel, W. F. 47.  
 Göbell 259, 291.  
 Görttler, K. 204, 226.  
 Goldberg 190, 191.  
 Goldberger 277, 289.  
 Goldenberg, L. 236.  
 Goldmann 591.  
 — E. 613.  
 Gollwitzer-Meier 428, 514, 558.  
 Golodetz 613.  
 Gonder 150, 151, 176.  
 Gonzalez 138, 154, 156, 162, 171, 180.  
 Goodpasture 160, 181, 212, 213.  
 Gordon, J. 599, 613.  
 — M. H. 199, 201, 202, 203, 204, 206, 226, 291.  
 Gore, William 351, 354, 372, 380.  
 Gorochnikowa 120.  
 Gorowitz-Massow 358, 380.  
 — Wlassoff 141, 176.  
 Gortner, R. A. 595, 613.  
 Gotschlich 240, 245, 266, 283, 285, 291.  
 Gottschalk 612.  
 Goupil 59, 121.  
 Goy, P. 186, 236.  
 Gradinescu 435, 555.  
 Graf, Franz 345, 380.  
 — O. 176, 218, 226.  
 Grafe 402, 403, 412, 421, 422, 424, 425, 433, 434, 435, 438, 440, 441, 442, 443, 445, 447, 465, 486, 469, 470, 473, 474, 475, 476, 541, 554, 557, 558.  
 — E. 408, 558.  
 Gramatschikoff 261, 291.  
 Grancher 62, 119, 240, 287, 291.  
 Granier 122.  
 Grant 437, 557.  
 Grasset, Ed. 61, 119.  
 Gratia 192.  
 — H. 226.  
 — M. 223.  
 Gray, H. 234.  
 Greely, Samuel H. 382.  
 Green 481, 482, 556.  
 Greenbaum, S. S. 212, 213, 226.  
 Greenburg 258, 291, 340.  
 Greer, Frank E. 359, 380.  
 Greig 150, 176.  
 Griffith, Flach 299, 340.  
 — S. 64, 119.  
 Groebbs 426, 449, 558.  
 Groll 422, 558.  
 Groß 78, 120.  
 Grosse 431, 445, 446, 459, 492, 507, 515, 516, 559.  
 Großmann 138, 165, 173, 182.  
 Groth, A. 206, 226.  
 Gruber 446, 558.  
 Gruber, M. v. 379, 381.  
 Grünmandel S. 17, 47.  
 Grunsky, C. E. 347, 348, 380.  
 Grysez 257, 294.  
 Guérin 56, 57, 58, 61, 71, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 91, 92, 96, 98, 103, 104, 113, 115, 117, 118, 119, 271, 290.  
 Guggenheim 30.  
 Guglielmetti 436, 558.  
 Guinard, L. 57, 69, 123.  
 Gunning 240, 291.  
 Gurewitsch 178.  
 Guth 5, 14, 33.  
 — F. 51.  
 — H. 46.  
 Habetin, P. 199, 226.  
 Hackenthal 143, 181.  
 Hadwen 180.  
 Häberlein 454.  
 Hädicke 273, 293.  
 Haegler 282, 291.  
 Hämäläinen 327, 538.  
 Haendel 282, 293, 558.  
 Händel, L. E. 127, 200, 226.  
 Hänel 443.  
 Hafkesbring 434, 451, 558.  
 Hagemann 492, 511, 512, 563.  
 Haggard 536, 559.  
 Haidvogel 279, 291.  
 Halber, W. 34, 40, 42, 45, 47.  
 Halberstädter 179.  
 Haldane 296, 324, 330, 331, 334, 408, 409, 411, 412, 442, 453, 480, 557, 558.  
 Hallauer, C. 7, 8, 14, 46, 197, 224.  
 Hallenberger, O. 200, 226.  
 Hallwachs, W. 198, 226.  
 Halter 559.  
 Haman, F. 384.  
 Hambleton, F. P. 352, 354, 380.  
 Hambly 329, 340.  
 Hamburger 101, 107, 272, 273, 279, 291.  
 Hammerschmidt, J. 199, 226.  
 Hammersten 205.  
 Hanriot 536, 558.  
 Hansen 524, 526, 529, 530, 531, 533, 536, 541, 554, 558, 560.  
 Haring, C. M. 206, 226.  
 Harkins, M. J. 212, 213, 226.  
 Harries, F. H. 353, 368, 380.  
 Harrington 331, 333, 340, 341.  
 Harris 323, 396, 432, 446, 456, 457, 458, 459, 556, 558.  
 Hart, E. 595, 613.  
 Hartl 246, 291.  
 Hartley 346.  
 Harven 548, 562.  
 Harvey 340.  
 Hasselbalch 417, 453, 556, 558.  
 Hasselmann 176.  
 Hassler, E. 599, 613.  
 Hatfield, W. D. 380.  
 Hatton, T. Chakley 371, 380, 382.  
 Hauduroy, P. 188, 226.  
 Haun 242.  
 Haupt 566, 611, 613, 614.  
 — H. 364, 370, 371, 380.  
 Hauri 473, 558.  
 Hauser 259, 291.  
 Gunning 240, 291.  
 Hawley 437.  
 Haworth 346.  
 Hayrod 448.  
 Hecht, H. 17, 47.  
 Hédon, E. 437, 558.  
 — L. 437, 558.  
 Hedrén 264, 291.  
 Hée 464, 563.  
 Heel 146.  
 Heelsbergen, T. van 207, 226.  
 Heffter, A. 580, 593, 594, 613.  
 Heianzan 495, 561.  
 Heidelberger, M. 28, 45, 47.  
 Heidenham, Martin 603.  
 Heilmann 346, 372, 379, 380.  
 Heimann 142, 176.  
 Heimann, F. 7, 11, 16, 33, 37, 51, 52.  
 Heimbeck 110, 120.  
 Heinsheimer, S. 4, 52.  
 Heise, F. H. 74, 117.  
 Heist, G. D. 214, 226.  
 Heller 257, 291.  
 — O. 200, 209, 222, 226.  
 Helmholtz 397.  
 Helmreich 407, 424, 457, 558.  
 Henderson 453, 536, 557, 559.  
 Hendry 556.  
 Henning, L. 17, 20, 47.  
 Henriques 442, 559, 586.  
 Henry 59.  
 Henseval, M. 204, 205, 206, 226.  
 Herbst 468, 469, 493, 517, 523, 528, 530, 534, 535, 536, 537, 539, 544, 554, 555, 558, 559.  
 Herelle, d' 189, 190, 191, 195, 226, 227.  
 Héricourt 62, 120.  
 Hernandez, Bautista 176.  
 Hermann 182, 295, 555.  
 Hermekinne, A. 378.  
 Heronimus 17, 48, 178.  
 Herrmann 246, 291, 477.  
 Herter 423, 593, 612.  
 Hertwig, Richard 601, 602, 613.  
 Herxheimer 399, 406, 444, 453, 504, 514, 535, 545, 548, 552, 559.  
 Herzberg 161, 179.  
 Herzog, M. 214, 232.  
 Heß, C. L. v. 234.

- Hesse 238, 254, **291**, 427, **559**.  
 Hetzel 511, **559**.  
 Heubner 107, 242, **291**, 445,  
 462, 464, **562**.  
 — Wolfgang **613**.  
 Hewlett 259, **294**.  
 Heymann, B. 239, 240, 243,  
 244, 246, 247, 251, 253,  
 265, 266, 267, 268, 269,  
 270, **291**, 295.  
 Heymans 65, **120**, 434, 437,  
**559**.  
 Higgins 549.  
 Hildebrandt 246, 259, 261,  
**291**, 433, 549, **559**.  
 Hilgers, W. 346, **380**, **383**.  
 Hill 388, 396, 397, 399, 409,  
 414, 416, 422, 423, 461,  
 477, 478, 479, 480, 481,  
 482, 483, 484, 485, 486,  
 487, 488, 491, 492, 495,  
 497, 501, 502, 503, 504,  
 506, 507, 508, 512, 514,  
 515, 518, 519, 530, 532,  
 536, 541, **554**, **559**.  
 — L. 448, **559**.  
 — Leonhard 296, 297, 298,  
 299, 300, 327, 331, 338,  
**340**.  
 Hillenberg 273, **291**.  
 Hillier 267, 272, **291**.  
 Hiltner 375.  
 Himmel 218, **227**.  
 Himwich 420, 512, **556**, **559**,  
**561**.  
 Hines, L. E. 196, **227**.  
 Hindle 138, 144, **176**.  
 Hippke 240, 241, 242, 243,  
 244, 245, 247, 266, 267,  
 268, 269, **291**.  
 Hipp-Martin 62.  
 Hirnwich 481, 482.  
 Hirsch 582.  
 — R. **614**.  
 Hirschclaff 434.  
 Hirszfeld 3, 34, 38, 39, 40, 41,  
 42, 43.  
 — H. **45**, **47**, **48**.  
 — L. **45**, **47**, **48**.  
 Hitchcock, C. H. 28, 48.  
 Hlava 205, **227**.  
 Hobson 459, 536, **557**, **559**.  
 Högyes 208.  
 Hösslin 141, 181, 428, **559**.  
 Hofer, Bruno 344, 354, **380**.  
 Hoff 172, **176**, **614**.  
 Hoffmann 149, **176**, 441, **559**,  
**563**.  
 — E. 168, **614**.  
 Holden, M. 213, **230**.  
 Holland 63, 65, **123**.  
 Hollmann 240, 266, 267, **290**.  
 Holobut, T. 210, **228**.  
 Holschewnikoff 358.  
 Homans 434, **556**.  
 Honig 181.
- Honl **227**.  
 Hood **291**.  
 Hopkin 580.  
 Hopkins 183, 477.  
 — F. G. 595, **614**.  
 Hoppe-Seyler 401, **559**.  
 — G. **614**.  
 Horiuchi 505, **559**.  
 Horn **176**.  
 Horowitz 141, **176**, 360, 361,  
 362.  
 — - Wlassowa 358, **380**.  
 — — L. 208, **227**.  
 Horten 346.  
 Hoskins 436, 441, **557**.  
 Hou 138, **176**.  
 Houghten 303, 304, 306, 324,  
 325, **340**, **341**.  
 Houl 205.  
 Howard 281.  
 — N. J. 363, 365, **380**.  
 Howell, K. **230**.  
 Hoyt, J. 212, 213, **234**.  
 Huber 125.  
 Hübener 240, **291**.  
 Hughes 437, 438, **559**.  
 Huguenin 281, **291**.  
 Humbley **340**.  
 Hunt, L. W. 203, 206, **227**.  
 Huntmüller, Otto 356, **380**.  
 Hurd, Ch. H. 346, 349, 350,  
 373, **380**.  
 Hutchinson 244.  
 — H. B. 375, **383**.  
 Hutyra 63, 64, 65, **120**.
- Ige 434.  
 Ilzhöfer 443, 521, 538, 548,  
 553, **559**.  
 Imai, K. 36, **48**.  
 Imhoff, Karl 344, 346, 347,  
 348, 350, 351, 352, 353,  
 355, 363, 364, 365, 366,  
 367, 368, 369, 370, 371,  
 372, 373, 376, **379**, **380**,  
**381**.  
 Inada 136.  
 Ingels 301, **340**.  
 Ins, v. 257, **291**.  
 Ireland 332, 338, **341**.  
 Irons 277, **292**.  
 Isaac 582, **613**.  
 Isaak **612**.  
 Isenschmid 439, 440, **559**.  
 Ito 136.  
 Iversen 165.
- Jablons, B. **49**.  
 Jacob **291**.  
 Jacoby **614**.  
 Jacquot 463, **563**.  
 Jäger 283, **291**.  
 Jaffé 156, **176**.  
 Jaffe, M. 591, **614**.
- Jahnelt 161, **176**.  
 Jakhuis 111, **120**.  
 Jakob 273.  
 Jakowenko 538, **557**.  
 Jalk 206.  
 James 132, **176**.  
 Jansen 542, **559**.  
 Janson, C. 206, **227**.  
 Janssen 418, 449, **558**.  
 Jaquet 398, 402, 403, 452,  
 554, **559**.  
 Jaschtschenko **559**.  
 Jaumain, D. 192, **223**, **226**.  
 Jeki, S. 206, **227**.  
 Jellenigg 240, 266, 271, 279,  
**291**.  
 Jena, Eduard 564, **614**.  
 Jermoljewa, Z. 186, **227**.  
 Jesionek **614**.  
 Jessner 144, 171, **176**.  
 Jettmar, v. 277, 280, 282,  
 283, **291**.  
 Jewell, Albert 368, **380**.  
 Joachimoglu **554**.  
 Jobling, J. W. 187, 197, **227**.  
 Jochimsen **120**, 239, 242, 253,  
 284, 286, **292**.  
 — E. 255.  
 Jochmann 284, **291**.  
 Jörn **123**.  
 Joessel 463, **563**.  
 Johannessohn 163, **176**.  
 Johansson 396, 414, 417, 448,  
 455, 456, 465, 525, 526,  
 537, 538, 540, **559**, **560**.  
 Johne 237, **291**.  
 Jolyet 427, **559**.  
 Jones 259, **291**.  
 Jonescu-Mihaiesti 209, **222**.  
 Josefson 281.  
 Joseph **122**, 172, **176**, 215, 217,  
 281.  
 — A. **612**.  
 — K. **233**.  
 Jost 485, **557**.  
 Joteyko 551.  
 Jouan, C. 218, **227**.  
 Jungeblut, Claus W. **176**, **184**,  
 186, 195, **227**.  
 Junior **176**.  
 Juschtschenko 433.
- Kache 283, **292**.  
 Kaczkowski, B. **46**.  
 Kadish, V. H. 371, **381**.  
 Kadowaki, Y. 207, **229**.  
 Kahn **557**, **614**.  
 Kaldabo, G. v. **613**.  
 Kammann, O. 344, 346, 361,  
 367, **381**.  
 Kaneko 174.  
 Karpus **559**.  
 Karrer, J. 190, **224**.  
 Kartulis 125.  
 Kast, A. **614**.



- Katayama 258, **292**.  
 Katzenstein 540, **559**.  
 Kaufmann 492, **557**.  
 Kaup 431, 445, 446, 459, 492, 507, 515, 516, **559**.  
 Kayser 257, 422, **556**.  
 Kedrowsky 359, **381**.  
 Keefer 366, 371, **381**.  
 Keeser, E. 574, 575, 576, 594, **614**.  
 Kellaway 436, 437, 438, 441, **559**.  
 Keller, E. 210, **228**.  
 — W. 29, 48, 50, **120**.  
 Kellner 465.  
 Kelly, E. J. 349, **381**.  
 Kemp 165, **175**.  
 Kempner 138.  
 Kempton, R. M. 196, **227**.  
 Kenneth **614**.  
 Kerl, W. 200, **222**.  
 Kershaw, J. H. 352, **381**.  
 Keschischian 242, 243, 244, 246, 261, **292**.  
 Kessener, H. 364, 377, **381**.  
 Kestner 429, 430, 449, 453, 454, 538.  
 — O. 595, **614**.  
 Keudell, Edward C. **614**.  
 Kiang, T. S. 149, **176**.  
 Kikuth 154, **177**.  
 Kilborne 154.  
 Kinloch 472, **561**.  
 Kirchner 157, 265, **292**.  
 Kirschenblatt 48.  
 Kirschner 177.  
 Kirstein 265, 267, 282, **292**.  
 Kisch 496, 537, **557**, **559**.  
 Kisker, H. 346, **381**.  
 Kißkalt, Karl 356, 362, **381**.  
 Kitano 495.  
 Kitasato 62, 283.  
 Klein 397, 401, 402, 412, 434, **554**, **559**.  
 Klein, A. 198, **227**.  
 Kleine 126, 149, 154, 161, **177**.  
 Klemens **614**.  
 Klercker, af 583.  
 — Otto Kj. af **614**.  
 Kligler 140, 170, **177**, 265, **294**.  
 Klimmer 54, 66, **120**, **229**.  
 Kling 277.  
 — C. 213, 217, **227**.  
 Klingler 355.  
 Klipstein 259, **292**.  
 Klopstock 8, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 21, 22, 23, 25, 29, 30, 36, 37, **177**, **181**.  
 — A. 19, **51**, **52**, **53**.  
 — F. 15, 18, 33, 48, **120**, **142**, **177**.  
 Klotz, M. 284, **292**.  
 Knapp 139.  
 Knauer **122**.  
 Knauff 257, **292**.  
 Knauthe 427, **559**.  
 Knipping 404, 407, 412, 452, 538, 539, **559**, 565, **614**.  
 Knöpfelmacher, W. 206, 214, **227**.  
 Knowles 162, **177**.  
 Koch 144, 150, 170, **182**, 465, 470, **558**.  
 — Robert 55, 57, 64, 65, 96, **120**, 152, 171, 218, **227**, **237**, 238, 254, 256, 263, 264, 265, 271, 273, **292**.  
 Koeffler 273, **292**.  
 Köhlich 261, 265, 268, 269, **292**.  
 Koelzer 240, **292**.  
 Koeniger 240, 241, 243, 244, 278, **292**.  
 Kofoid, C. A. 206, **226**.  
 Kohno, S. 204, **227**.  
 Kolkwitz, R. 354 374, 375, **381**.  
 Kolle, W. 68, **120**, 149, 156, 159, 160, 164, 165, 166, 167, 168, 169, **174**, **177**, **180**, 218, **221**, **227**, **291**, **293**.  
 Kolmer 452.  
 — J. A. 150, 193, 199, 213, 214, 215, **226**, **227**, **228**.  
 Komm, E. **611**.  
 Kommerell 413.  
 Kondo, S. 207, 210, 211, **228**, **229**.  
 Konschegg, A. v. 199, **226**, **228**.  
 Koraen 396, 538, 540, **559**.  
 Koref, O. 212, **235**.  
 Korentscheswky 434, **559**.  
 Korschelt, E. **614**.  
 Korschum 90, 91, **120**.  
 Kossel 170, **177**.  
 Kostka, P. 346, **381**.  
 Kostrezewski, J. 208, 210, **228**.  
 Kotwal, Y. N. 359.  
 Kovacs, N. 36, **49**, 186, 194, **224**.  
 Kozewaloff, S. 209, **228**.  
 Krämer 188.  
 — H. J. 365, **381**.  
 Kramer, S. P. **228**.  
 Krantz 140.  
 Kraul **559**.  
 Kraus 8, 36, 89, 91, 149, 154, **174**, **177**, **180**, 186, 205, 207, 208, 210, 211, 212, 217, 218, **230**, **232**, **291**.  
 — F. 582, **614**.  
 — R. 49, 78, **120**, **228**.  
 Krause 70, **123**.  
 — A. 99.  
 Krauß, Friedrich 346, **381**.  
 Krautstrunk 66, **120**.  
 Krautz 177.  
 Krehl 427, 440, **559**.  
 Kreidl **559**.  
 Kreißel 207.  
 Kreißel, B. 210, **228**.  
 Krentschewski 433.  
 Krestownikowa **120**.  
 Kritschewsky, J. L. 140, 148, 163, 166, **177**, **178**, 193, **229**.  
 Kröhnke, O. 356, 362, **381**.  
 Krogh 388, 399, 400, 402, 403, 404, 406, 412, 447, 459, 461, 482, 492, 513, 515, 536, **559**, 560.  
 Kroó, H. 18, 48, 143, 146, 150, 151, 155, 166, 169, 173, **175**, **178**.  
 Krummacher 513, 552, **560**.  
 Kruse 372, **381**.  
 Kryloff, D. 197, **229**.  
 Kudicke 178.  
 Kuhn **120**.  
 — Philaethes 350, 364, 368, 376, **381**.  
 Kundu 150, **176**.  
 Kunz 266.  
 Kurth 282, **292**.  
 Kurz 372, **381**.  
 Kuß 257, 269, **292**.  
 — E. 264.  
 Kutscher 277, 283, **292**.  
 Kyrle, J. 199, **229**.  
 Lacomme 102, **118**.  
 Lacy 160, 166, **178**, **181**.  
 Laehr 261, **292**.  
 Lässer, P. 209, **229**.  
 Lamb, Percy 370, **381**.  
 Lambert 583, **614**.  
 Lamers 437, **560**.  
 Lampé 609.  
 Lampl, H. **49**.  
 Lancefield, R. C. 28, 48.  
 Landergren 390, **560**.  
 Landouzy 107.  
 Landsteiner, K. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 32, 34, 44, **48**, **49**, 141, 142, 143, 157, 159, 178, 214, 217, **229**, 277, 281.  
 Lang 580.  
 — S. **614**.  
 Langbein 391, **562**.  
 Lange 134, 139, 161, **176**, **178**, 243.  
 — Bruno 68, 91, **120**, 237, 244, 246, 248, 253, 260, 264, 265, 268, 273, 286, **292**.  
 — C. de 214, **229**.  
 Langer 59, **120**, 164, 169, 273, **292**, **614**.  
 — H. **229**.  
 Lantzsch, Kurt 354, **381**.  
 Lapique 447, **560**.

- Laplace 387.  
 Laschtschenko 240, 243, 244, 266, 278, 292.  
 Lasnitzki 419, 422, 562.  
 Latapie 134.  
 Laubenheimer 168, 177.  
 Lauda, E. 212, 213, 214, 229.  
 Laupin, F. 378.  
 Laveran 133, 150, 154, 170, 178.  
 Laves 450, 558.  
 Lavoisier 387, 388, 391, 393, 396, 399, 400, 401, 402, 409, 422, 447, 466, 497, 554.  
 Lawrence, F. 200, 203, 234.  
 Lazy 143.  
 Lebailly 179.  
 Leber 133, 178.  
 Lebrede 214, 229.  
 Ledoux-Lebard 62, 119.  
 Lee 322, 550.  
 Lefèvre 415, 447, 560.  
 Legge 330.  
 Lehmann 462, 495, 522, 525, 526, 528, 530, 534, 535, 536, 539, 544, 554, 556, 558, 560, 563.  
 — G. 407, 412, 425, 427, 429, 430, 431, 540, 542, 543, 555, 560.  
 — H. 535.  
 — K. B. 257, 258, 292.  
 Lehnartz 557.  
 Leimdörfer 442, 443, 560.  
 — A. 614.  
 Leiner 277, 292.  
 — C. V. 217, 229.  
 Leishman 127.  
 Lelong 101, 117.  
 Lepp 210, 222.  
 Leschke 435, 440, 555, 560, 582.  
 — E. 614.  
 Leupold 150, 178.  
 Levaditi, C. 134, 141, 145, 160, 163, 178, 187, 189, 201, 206, 212, 213, 214, 217, 227, 229, 230, 231, 232, 277, 281.  
 Lévène, P. A. 9, 30, 49.  
 Levine 511, 550, 561.  
 Levinthal 278, 292.  
 — W. 195, 229.  
 Levy 120.  
 — F. 60.  
 Lewis 277, 297, 333, 341.  
 — P. A. 214, 217, 225.  
 Lewy 178, 440, 556.  
 Lieb 74, 121.  
 Liebenow 545, 560.  
 Liebeschütz 561.  
 — Plaut 454, 474, 476, 477.  
 Liebesny 472, 473, 560.  
 Liebig, J. v. 343, 372, 388, 390, 396, 560.  
 Lienaux 63, 118.  
 Liese, W. 29, 50.  
 Liesegang, Raph. Ed. 360, 362, 381.  
 Lieske, Rud. 359, 382.  
 Lignières 64, 65, 121, 171.  
 Liljenquist, F. 213, 227.  
 Liljestrand 514, 522, 530, 536, 540, 555, 560.  
 Lindemann 60, 121.  
 Lindhard 403, 451, 452, 453, 461, 498, 511, 513, 515, 526, 536, 558, 560.  
 Lingelsheim, v. 277, 282, 283, 292.  
 Linser 168, 178.  
 Lippmann 454, 560.  
 Lipschütz, Alex. 614.  
 Livierato 59, 69, 121.  
 Ljaß 177.  
 Lobstein 257, 292.  
 Lockelt, W. F. 346, 365, 367, 376, 382.  
 Loeb 441, 442, 560.  
 Löffler 469.  
 Loeffler, F. 58, 59, 121, 218, 229, 282, 292.  
 Löhnis, F. 357, 375, 382.  
 Lühr, H. 603.  
 Löning 471, 560.  
 Loenne 603, 614.  
 Loeper, M. 614.  
 Lösch 125.  
 Löwe, L. 213, 229.  
 Loewenhardt 284, 292.  
 Löwenstein, E. 186, 228.  
 Loewenthal 278, 292.  
 Löwenthal, W. 207, 229.  
 Loewi, O. 438, 441, 560.  
 Löwy 400, 422, 434, 441, 448, 452, 453, 454, 457, 492, 538, 556, 563.  
 Loewy, A. 394, 423, 431, 439, 443, 445, 452, 474, 505, 555, 560.  
 — G. 452.  
 — L. 453.  
 — O. 228.  
 Lohmann 475, 561.  
 Lombard 551.  
 Long 388, 397, 399, 409, 414, 422, 423, 480, 481, 482, 484, 485, 486, 492, 495, 502, 503, 506, 507, 508, 514, 515, 518, 519, 520, 541, 554, 559.  
 — H. L. 378.  
 Lorenz 63, 121.  
 Lubinski 211, 230.  
 Lublin 437, 560.  
 Lucas 277.  
 — W. P. 215, 225, 229.  
 Luger 213.  
 Luithlen, F. 614.  
 Lukasez 542, 560.  
 Lupton 388, 397, 399, 409, 414, 422, 423, 480, 481, 482, 484, 485, 486, 488, 492, 495, 501, 502, 503, 506, 507, 508, 514, 515, 518, 519, 520, 541, 559.  
 Lusk 327, 435, 441, 457, 468, 469, 472, 475, 476, 555, 560, 562.  
 Lutz 614.  
 Maaßen, Albert 359, 382.  
 Mc Call 433, 557.  
 Mc Clintock, I. R. 368, 379.  
 Mac Connel 303, 324, 325, 326, 341.  
 Mc Crae 258, 292.  
 Mac Fadyean 62, 67, 119.  
 Mac Fie 134.  
 Macfie 163, 183.  
 Mac-Intosh 145, 178.  
 Mc Iver 435, 560.  
 Mc Kinley, E. B. 213, 230.  
 Mac Leod, J. W. 599, 618.  
 Madge, Kaye 614.  
 Maffucci 62.  
 Magat 120.  
 Magne 239, 292, 447, 534, 560.  
 Magnus 387.  
 — Levy 414, 415, 433, 434, 445, 455, 465, 466, 467, 474, 560.  
 Mahr 366, 382.  
 Mairich 344.  
 Maisin, J. 190, 191, 223, 230.  
 Malassez 89.  
 Malet 269, 290.  
 Maliva 605, 615.  
 Maloney 331.  
 — P. G. 186, 230.  
 Malossi, C. 605, 615.  
 Malvoz 111, 121.  
 Maly 612.  
 Manceaux 100.  
 Manfredi 121.  
 Mann, A. 209, 222.  
 Manninger, R. 206, 230.  
 Mano 150, 178.  
 Manoiloff 582.  
 Mansfeld 542, 560.  
 Manteufel 126, 127, 136, 137, 139, 151, 153, 155, 160, 161, 162, 164, 173, 178, 179, 207, 230.  
 Maragliano 59, 121.  
 Maranon 433, 560.  
 Marchoux 133, 153, 179.  
 Marès 462, 560.  
 Maresch, R. 210, 228.  
 Marfan 55, 79.  
 Marie 160, 178.  
 — A. 210, 211, 230.  
 Marine 435, 560.  
 Marks 438, 556.  
 Marshall, M. S. 191, 230.

- Martin 119, 121.  
 — Arthur John 344, 382.  
 — H. 17, 49.  
 — Louis 61.  
 Martini 150, 170.  
 Marxner 60, 120, 121.  
 Marzinowsky 128, 179.  
 Massol, Leon 69, 73, 118, 185, 223.  
 Masurowski 88, 119.  
 Mathers, G. 214, 230.  
 Mathes 434, 560.  
 Mathews, A. P. 610, 615.  
 Matschke, J. 218, 230.  
 Matsuda, T. 58, 121, 230.  
 Matton 437, 559.  
 Maue 218, 230.  
 Maupas 601.  
 Mautner, F. 615.  
 Mavrogordato 298, 331, 333, 339, 341.  
 May, P. 345, 382.  
 Mayer 415, 557, 558.  
 — P. 591, 615.  
 Mayr 141, 179.  
 Mayzner, M. 47.  
 Means 446, 451, 459, 549, 560, 561.  
 Meeh 426, 560.  
 Mehring, v. 442, 474, 560.  
 Meier 475, 505, 558.  
 Meinicke 179.  
 Meirowsky 615.  
 Melanidi, C. 207, 222.  
 Melly 467, 469, 560, 561.  
 Ménard 204, 205, 222.  
 Mendel 390, 561.  
 Mera, R. 8, 36, 49.  
 Merkel 259, 290.  
 Merrill, Alice Thompson 608, 616.  
 Mesnil 125, 133, 138, 146, 154, 171, 178, 179.  
 Messik 140, 179.  
 Meßner 177.  
 Metalnikoff 121.  
 Metschnikoff 96, 139, 159.  
 Metzger 179.  
 Meyer 28, 37, 278, 290, 426, 466, 561, 562.  
 — F. 121.  
 — Fritz 69.  
 — H. 49.  
 — K. 4, 6, 14, 24, 29, 43, 49, 50.  
 Meyerhof 396, 397, 400, 416, 417, 420, 422, 429, 444, 461, 462, 475, 477, 478, 479, 484, 485, 495, 512, 520, 561.  
 — Otto 357, 382, 615.  
 Meyerhoff 580.  
 Meyer-Bisch, R. 604, 613, 615.  
 Meythaler 438, 558.  
 Mezincescu, D. V. 218, 230.  
 Michaelis, L. 35.  
 Michalka, J. 208, 228.  
 Mieder, Fr. 382.  
 Mießner 54, 64, 120, 170.  
 Migge, Leberecht 372, 382.  
 Miland 605.  
 Miller 182, 308, 309, 333, 342.  
 Minett 67, 119.  
 Minges, A. 204, 230.  
 Mirabell 111, 122.  
 Mirtovskij 440, 441, 561.  
 Mitulescu 265, 292.  
 Miyazaki 473, 561.  
 Mobas 180.  
 Mobitz 497, 561.  
 Mochtar 136, 140, 145, 174, 181.  
 Moeller 66, 121, 247, 266, 268, 292.  
 — A. 67, 75.  
 Mörch 140, 172, 179.  
 Mörner 565, 605, 615.  
 Mohlmann, T. W. 371, 382.  
 Mohr 284, 292, 293.  
 Moine, M. 104, 105.  
 Moir 258.  
 Moldovan 179.  
 Montgomery, Thos. H. jun. 602, 615.  
 Montozo 452.  
 Moody 277, 292.  
 Moor, W. C. 364.  
 Moore 146, 179.  
 Mooser 138, 179.  
 Morawitz, G. 199, 205, 229, 230.  
 Morelli 213.  
 Morgenroth 138, 166.  
 Moro, E. 29, 50.  
 Moses, A. 200, 230.  
 Mosny 272, 292.  
 Moß 327, 334, 335, 339, 341.  
 Moussu 59, 121.  
 Mrowka, F. 218, 234.  
 Much, H. 4, 29, 50, 60, 61, 119.  
 Mudd, B. H. 230.  
 — S. 188, 230.  
 Mühlmann, Moisei 615.  
 Müllegger 272, 291.  
 Müller 28, 33, 141, 217, 435, 454, 462, 523, 528, 530, 534, 535, 536, 539, 544, 555, 556, 560, 563.  
 — E. 230, 277, 280, 293.  
 — Erich 615.  
 — E. A. 404, 407, 412, 437, 461, 560, 561.  
 — E. F. 615.  
 — F. 240, 293.  
 — F. A. 400.  
 — Fr. 259, 416, 434, 451, 454, 455, 555, 561.  
 Mueller, J. H. 50, 51.  
 Müller, Johannes 388.  
 — P. Th. 356, 382.  
 — R. 46.  
 — W. 259.  
 Münzer 441, 560.  
 Mullie 63, 118.  
 Mulzer 159, 160, 179, 182.  
 Munk 6, 142, 462, 560.  
 — J. 615.  
 Munter, H. 190, 195, 207, 232, 599, 615.  
 Murata, H. 206, 230.  
 Murillo, F. 210, 211, 231.  
 Murlin 437.  
 Murphy 305, 437, 557.  
 Murschhauer 536.  
 Murschhauser 540, 556.  
 Muttermilch 134, 141, 145, 178, 212, 231.  
 Nägeli 239, 293.  
 Nakagawa, S. 206, 231.  
 Nakamura 542, 561.  
 Nakashima 355, 382.  
 Nakayama 439, 443, 474, 555, 561.  
 Nalty, M. 102.  
 Narinjan 48.  
 Nasmith, George G. 372, 380.  
 Nattan-LARRIER 112.  
 Naumann 164.  
 Neave, S. L. 378.  
 Nebuloni 537, 559.  
 Negelein 494, 554, 561.  
 Nègre, L. 29, 46, 57, 58, 97, 99, 100, 111, 117, 118, 121, 121.  
 Nedrigailoff, W. 207, 231.  
 Neisser 128, 157, 159, 160, 161, 179, 267, 284, 285, 286.  
 — M. 259, 283, 293.  
 Nelis 113, 121.  
 Nencki 595, 599, 615.  
 — M. 218, 231.  
 Nenninger 239, 246, 247, 248, 259, 260, 293.  
 Neresheimer, E. 354, 382.  
 Nerreter 373, 382.  
 Netter, A. 199, 213, 214, 217, 231, 236.  
 Neu, Edmund 362, 382.  
 Neubauer 586, 615.  
 Neuberg, C. 591, 615.  
 Neufeld 54, 64, 120, 121, 133, 152, 179, 273, 282, 293.  
 Neukrich 179.  
 Neumann 69, 121, 181, 289.  
 — F. 179.  
 Neumarck 136, 179.  
 Neustädter, M. 214, 217, 231.  
 Neustätter 281.  
 Nevermann, L. 218, 231.  
 Nichols 166, 179.  
 Nicol 497, 561.  
 Nicolau, S. 187, 189, 206, 212, 229.  
 Nicole 146, 157, 179.  
 Nicolle 127, 162, 179, 186, 218.  
 — Ch. 99.

- Nicolle, M. **231, 232.**  
 Nierenstein **179.**  
 Niklewski, Bronislaw **359, 382.**  
 Nikolajewa, E. **210, 211, 232.**  
 Nishiura **559.**  
 Nobel **89, 90, 118.**  
 Nocard **85, 99, 138, 139, 154, 180, 218, 232.**  
 Nocht **177, 181.**  
 Noeller **128.**  
 Noerr, O. J. **382.**  
 Noetel **266, 293.**  
 Noguchi, H. **60, 121, 125, 136, 137, 139, 140, 144, 153, 174, 177, 180, 214, 216, 217, 225.**  
 Nolf, P. **603, 615.**  
 Nord **614.**  
 Nothhaas **159, 179, 180.**  
 Novy **139.**  
 Nowak, I. **64, 121.**  
 Nowoselsky **246, 260, 268, 288, 292.**  
 Noyons **398, 437, 561.**  
 Nuttal **180.**  
 Nuzum, J. W. **214, 232.**
- Obermayer, F. 7, 20, 50.**  
 Oehler **147, 180.**  
 — Rudolf **356, 382.**  
 Oesterberg **605, 615.**  
 Oettingen, Kj. v. **53.**  
 Ogawa **436, 557, 562.**  
 Ohnawa, J. **72, 116.**  
 Okabe, K. **40, 42, 43, 52, 53.**  
 Okagawa **444, 495, 550, 561.**  
 Okawachi, M. **204, 232.**  
 Ollitzky, P. K. **189, 232.**  
 Ollivier, M. **614.**  
 Olmstead **209.**  
 Olmsted **437, 563.**  
 Olsen **240, 242, 245, 250, 293.**  
 Onorato **284, 293.**  
 Oppenheimer **388, 397, 417, 467, 524, 554, 555, 561.**  
 Orenstein **332, 338, 341.**  
 Orr **472, 561.**  
 Orsi **252, 293.**  
 Orth, J. **68, 121, 258, 263, 293.**  
 Osborne **323, 329, 342.**  
 Osgood **277.**  
 Ossoinig **272, 293.**  
 Ostermann **277, 279, 293.**  
 Ostertag, R. v. **218, 232.**  
 Osumi, S. **191.**  
 Otto **290.**  
 — R. **190, 192, 195, 207, 232.**  
 — Richard **599, 615.**  
 Oven **504, 547, 557.**  
 Oyarbazal **154, 177.**
- Pache, H. 191, 236.**  
 Pächtner **434, 561.**  
 Palmas, C. **198, 222.**
- Palmer **451, 561.**  
 Pambrey **616.**  
 Papamarku **180.**  
 Parisot, J. **56.**  
 Park **282, 293.**  
 — W. H. **209, 232.**  
 Parker, J. T. **28, 51.**  
 — Marley **353.**  
 Parkinson **541.**  
 Parnas **480, 509, 541, 561.**  
 Parrot **181, 264, 293.**  
 Parsons, J. P. **196, 227.**  
 Paschen **277, 281, 293.**  
 — E. **198, 201, 232.**  
 Pasteur **55, 92, 238, 359.**  
 Pastia **277.**  
 Paton **435, 561.**  
 Patton **138, 176.**  
 Paul **244, 246, 247, 260, 261, 293, 295.**  
 Paulsen **257.**  
 Pavone **162.**  
 Pay, G. O. **196, 197, 232.**  
 Paz, de la **436, 441, 557.**  
 Pearce **158, 159, 160, 164, 167, 174, 180.**  
 Pearce, Langdon **364, 371, 373, 382.**  
 Pearson **62, 63, 65, 121.**  
 Peck, C. L. **353, 358, 362, 382.**  
 Pedley **341.**  
 Peemöller **453, 454.**  
 Pembrey **340, 462, 497, 561.**  
 Peracchia **439, 561.**  
 Perdrau **213.**  
 Pereira da Silva **210, 232.**  
 Perger **557.**  
 Perkins, R. G. **196, 197, 232.**  
 Perla, D. **271, 293.**  
 Perlzweig, W. A. **28, 50.**  
 Peter **554.**  
 Peters, Dorothy **99.**  
 Petersen **616.**  
 — W. **187, 227.**  
 Petow, H. **607, 611, 616.**  
 Petri **238, 265, 293.**  
 Petroff **58.**  
 — P. A. **74.**  
 — S. A. **117, 121.**  
 Pettenkofer **295, 388, 389, 390, 402, 412, 416, 423, 563.**  
 Petterson **266, 277, 293, 402.**  
 Pettit **139, 180, 217, 232.**  
 Petty, O. H. **217, 232.**  
 Peyrer **272, 293.**  
 Pezerico **437, 561.**  
 Pfaundler **426, 428, 429, 561.**  
 Pfeiffer **133, 254, 277.**  
 — R. **283, 284, 293.**  
 Pfeiler, W. **198, 210, 232.**  
 Pflüger **388, 390, 394, 422, 424, 439, 447, 448, 509.**  
 Pfund, Richard **356, 357, 382.**  
 Phelps, Earle B. **382.**  
 Philips **325, 341.**  
 Pick **5, 7, 20, 190, 218.**
- Píckl, E. P. **232, 612.**  
 — R. **46, 224.**  
 Pico, C. E. **5, 50.**  
 Pierry **605, 616.**  
 Pignot, J. **217, 233.**  
 Pilcz **132.**  
 Pirow **333, 341.**  
 Pirquet, v. **99, 101, 203, 233.**  
 Plaut **130, 137, 180, 183, 429, 430, 447, 449, 459, 465, 472, 473, 476, 561.**  
 Plehn **169, 180.**  
 Pötzl **141.**  
 Pogorschelsky **136, 179.**  
 Poher **540, 556.**  
 Polano **605.**  
 Pollak **273, 293, 580.**  
 Ponndorf **196, 233.**  
 Poor **5.**  
 — D. W. **210, 233.**  
 Popielski **604, 616.**  
 Porges **142, 434, 555.**  
 Poujol **233.**  
 Povarnine, J. G. **353, 382.**  
 Pozerski, E. **232.**  
 Prásek, E. **49.**  
 Prausnitz **189, 195, 211, 230, 233, 265, 293.**  
 Pravot **186.**  
 Preuße, C. **591, 612.**  
 Prévot **236.**  
 Priestley **387.**  
 Prieve **218.**  
 Prieue, W. **233.**  
 Prigge **126, 147, 155, 158, 164, 166, 180, 181.**  
 Primavera **616.**  
 Proskauer **355, 382.**  
 Prowazek, v. **133, 152, 179, 205, 233.**  
 Przesmycki, F. **28, 29, 30, 50.**  
 Pütter **428, 561, 602, 616.**
- Querqué 144, 180.**
- Rabe 465, 561.**  
 Rabinowitsch **138.**  
 — L. **68, 121.**  
 — M. **60, 121.**  
 Rahn, Otto **354, 358, 383.**  
 Rakestraw **509, 561.**  
 Ramirez **143, 181.**  
 Ramon **112, 122, 185, 194.**  
 — G. **233.**  
 Ranke **264, 293.**  
 Rappin **60, 122.**  
 Rapport **474, 476, 561, 563.**  
 Raw, Nathan **59, 122.**  
 Ray **428, 473.**  
 Reach **477, 505, 530, 558, 561.**  
 Recio **214.**  
 Reddie, I. A. **365, 383.**  
 Redwitz, v. **433, 558.**  
 Regester **366, 381.**  
 Regnard **427.**

- Regnault 388, 399, 401, 403, 412, 422, 561.  
 Regner, G. 63, 122.  
 Reich 279, 293.  
 Reichel 530, 536, 554, 556.  
 Reichenbach 246, 249, 259, 268, 293.  
 Reichert 186.  
 Reichle, C. 347, 348, 349, 350, 352, 355, 363, 369, 381.  
 Reinwein 421, 558.  
 Reiset 388, 399, 401, 403, 412, 422, 561.  
 Reiß 435, 563.  
 Reiter 133, 138, 155, 156, 172, 180.  
 Remlinger 122.  
 — M. P. 210, 233.  
 Remy, E. 384.  
 — Th. 362, 375, 383.  
 Renner, F. 218, 233.  
 Repetto, R. 210, 233.  
 Reynard 559.  
 Ribbert 602, 616.  
 Richardson 511, 536, 557, 561.  
 Richart 84, 119.  
 Riche 435, 560.  
 Richet 62, 120, 426, 434, 494, 516, 536, 553, 558.  
 Richter 362, 405, 434, 494, 516, 553, 560, 562.  
 — C. 178.  
 Rickmann 69.  
 Rideal, E. 355, 383.  
 Rieckenberg 139, 140, 148, 180.  
 Riefstahl, L. 346, 383.  
 Riehl 462, 563.  
 Riemsdijk, M. van 282, 293.  
 Rießer 443, 490, 494, 495, 527, 541, 545, 550, 553, 554, 561, 562.  
 Rimé 182.  
 Ritz 147, 148, 166, 180.  
 Rivers, T. M. 188, 214, 233.  
 Roaf 180, 542, 562.  
 Robertson 150, 182.  
 Robinson 141, 180.  
 Robiquet 425, 562.  
 Rochaix, A. 378.  
 Roche 563.  
 Rodet 210, 233.  
 — A. 69, 122.  
 Römer 62, 70, 73, 76, 78, 97, 122, 215, 217, 281, 294.  
 — P. H. 233.  
 Rösing, G. 383.  
 Rötth, v. 467, 469, 560, 561.  
 Roger 62.  
 Rogers, L. 218, 233.  
 Rogoff 436, 562.  
 Rohde 436, 562.  
 Rohden 616.  
 Rolland 98.  
 Rolly 465, 562.  
 — F. 284, 287, 293.  
 Romberg 273, 293.  
 Rondoni 133, 170, 181.  
 Ronzani 260, 293.  
 Rose 512, 559.  
 Rosenbusch 138, 154, 156, 162, 171, 180.  
 — F. 233.  
 Rosenow, E. C. 214, 216, 233, 234.  
 Rosenthal 136, 180, 418, 419, 422, 562.  
 — O. 562.  
 Rossignol 63.  
 Roth 435, 558.  
 Rothe 58, 122.  
 Rother 158.  
 Rothermund 158, 180.  
 Rothermundt 222.  
 Rougebief 11, 122.  
 Rouget 138.  
 Roux 55, 159, 282, 293.  
 Rovinski 433, 562.  
 Rowe 434, 562.  
 Rowntree 434, 435, 549, 556, 562.  
 Rubinstein 138, 163, 175.  
 Rubner, M. 358, 379, 381, 390, 391, 392, 393, 395, 402, 416, 417, 418, 423, 425, 426, 427, 428, 445, 446, 447, 462, 464, 466, 468, 469, 470, 471, 475, 555, 562, 602, 616.  
 Ruchti 433, 473, 558, 562.  
 Ruck, v. 122.  
 Rudinger 434, 435, 562.  
 Rueder 443, 562.  
 Ruge 180.  
 Ruhland, W. 362, 383.  
 Ruppel 62, 69.  
 Ruppert 218, 233, 257, 293.  
 Russel, E. J. 375, 383.  
 Ryffel 480, 501, 562.  
 Sachs 439, 555.  
 — H. 1, 5, 11, 13, 14, 15, 18, 51, 52, 53, 142, 181.  
 Sack, J. 357, 383.  
 Saenger 244, 293, 421, 558.  
 Sahlmann 15.  
 Saito 257, 258, 292, 293.  
 — T. 206, 207, 234.  
 Salanier, M. 231.  
 Salant 550.  
 Salimbeni 60, 133.  
 Salkowski, E. 616.  
 Salusbury, A. 102.  
 Samuely 613.  
 Sandersen 192.  
 Sandersen, E. S. 234.  
 Sandiford 435, 436, 459, 556, 562.  
 Sargent 531, 562.  
 Sata 209.  
 Sato, K. 203, 204, 234.  
 Sato, T. 616.  
 Satta, G. 224.  
 Sauton 94.  
 Sawtschenko, W. 207, 231.  
 Saxl 616.  
 Sayé 111, 122.  
 Sayers 303, 306, 328, 331, 340, 341.  
 Scarborough 550.  
 Schadow 453, 454, 472, 474, 476, 477, 561.  
 Schaefer, W. 54.  
 Schäffer 278, 293.  
 Schauder 147, 181.  
 Schaudinn 146, 152.  
 Scheel 110, 120.  
 Scheele 387.  
 Scheer, van der 15, 32, 34, 49, 141, 143, 178.  
 Scheff, L. D. 30, 46.  
 Schemmel, Max 372, 382.  
 Schenk 433, 562.  
 Schern, K. 135, 136, 181, 218, 234.  
 Scheuer 392, 558.  
 Schiemann, O. 28, 50.  
 Schierbeck 400, 562.  
 Schiff, F. 5, 40, 46, 47, 50.  
 Schill 541, 562.  
 Schilling 141, 154, 161, 164, 181.  
 — Claus 124, 131, 133, 134, 136, 143, 149, 150, 163, 170, 172, 181.  
 Schillinger, A. 344, 383.  
 Schittenhelm 581, 582.  
 Schlagintweit 448, 558.  
 Schlick, Wilh. 375, 383.  
 Schloß 272, 293.  
 Schloßberger 68, 120, 149, 177, 181.  
 Schmidt 43.  
 — H. 50, 277, 293.  
 — Karl 388, 556.  
 Schmidt-Ott 181.  
 Schmitt, H. 200, 226.  
 Schneider 440, 453, 535, 548, 557, 560, 562, 595.  
 — H. 204, 205, 234, 613.  
 Schnürer, J. 210, 234.  
 Schnurmans-Steckhoven 122.  
 Schöbl 143, 160, 181.  
 Schoenheit, E. W. 46.  
 Schöning, H. W. 218, 234.  
 Scholz 434, 562.  
 Schott 175.  
 Schottelius 257, 293.  
 Schottmüller, H. 215, 234.  
 Schreiber 524, 532, 562.  
 Schreiber 566, 600.  
 Schreuß 155, 163, 166, 181.  
 Schroetter, v. 452.  
 Schrötter, H. 59.  
 Schubert 181.  
 — J. 17, 47.

- Schüffner 125, 133, 136, 140, 143, 145, 160, 161, 174, 181.  
 Schüller, J. 616.  
 Schürer 541, 558.  
 Schürmann 264, 293.  
 — W. 186, 234.  
 Schütz 63, 64, 65, 120, 123, 170, 177.  
 Schuhmacher 348.  
 Schuler, W. 348.  
 Schultz 168, 193, 200, 203, 209, 210, 212, 213.  
 — Edwin W. 184, 188, 193, 234.  
 — J. H. 616.  
 Schultze 257, 293.  
 Schulz, Hugo 549.  
 Schulze 143, 178, 586.  
 — F. O. 18, 48.  
 — - Forster 344, 383.  
 Schumburg 411, 461, 513, 514, 536, 563.  
 Schurenkova 179.  
 Schwarz 557.  
 Schweinberg, F. 228.  
 Schweinburg 211.  
 Schweinitz, E. A. v. 62.  
 Schweitzer 556.  
 Scott 322.  
 Scouller 364, 374, 383.  
 Secreteva 121.  
 Segale, M. 616.  
 Séguin 387, 466.  
 Seibert, F. B. 196, 234.  
 Seiffert 240, 241, 242, 267, 293.  
 Seiser, Adolf 343, 358, 359, 361, 383.  
 Seligmann 278, 294.  
 Sellards 136, 143, 160, 166, 178, 181.  
 Selter 74, 75, 91, 122, 247, 259, 294.  
 — G. E. 14, 21, 22, 23, 25, 36, 53.  
 Selters, H. 346, 383.  
 Semmer, E. 234.  
 Semple, D. 210, 234.  
 Senator 462, 560.  
 Serbonnes, de 97.  
 Sergent 154, 155, 156, 168, 181.  
 — Edm. 80.  
 Sestini 359, 383.  
 Seth 476, 562.  
 Seuffert 426, 466, 562.  
 Seyfarth 131.  
 Shaw 217.  
 — E. B. 217, 235.  
 Sheater 67, 119.  
 Shenton, H. C. H. 374, 383.  
 Sherman 277, 290.  
 Shermann, H. C. 608, 616.  
 Sherwood, N. P. 214, 235.  
 Shiga 163, 167, 170, 197, 235.  
 Shiga, A. 143, 181.  
 — K. 54, 71, 122.  
 Shirrow 365.  
 Sieber 611.  
 — N. 218, 231.  
 Siebert 607, 616.  
 Siegl 240, 266, 294.  
 Sierens 437.  
 Sierp, F. 347, 348, 349, 350, 352, 353, 354, 355, 357, 360, 362, 363, 365, 368, 369, 370, 372, 373, 374, 375, 376, 380, 383, 384.  
 Sigrist 531, 562.  
 Silberstein 172, 176.  
 Silberstern, E. 214, 229.  
 Silfrast 261, 294.  
 Silva 427, 555.  
 Silvens 561.  
 Silvester 365.  
 Simon, G. E. 616.  
 Simms, S. 7, 49.  
 Simond 153, 179.  
 Simonson, Ernst 385, 405, 408, 409, 410, 412, 414, 443, 444, 451, 455, 457, 461, 462, 488, 493, 494, 496, 497, 507, 508, 509, 510, 515, 516, 518, 520, 521, 527, 540, 545, 546, 550, 552, 553, 554, 561, 562.  
 Singher 217.  
 Sjoel Pr choeman 181.  
 Slack 399, 556.  
 Slowtsoff 431, 562.  
 Smillie, W. G. 214, 235.  
 Smit, Jan. 384.  
 Smith 154, 330, 341, 443, 548, 552, 556.  
 — Angus 344.  
 — Theobald 58, 62, 63, 122.  
 Snel 261, 294.  
 Snell 434, 562.  
 Sobernheim, G. 204, 205, 235.  
 Söhngen, N. L. 354, 384.  
 Soetbeer 427, 559.  
 Solé 89, 90, 118.  
 Solis-Cohen 214, 226.  
 Solowjowa, J. 209, 226.  
 Sondén 396, 445, 562.  
 Sonntag, E. 186, 234.  
 Sordelli 452, 562.  
 — A. 5, 50.  
 Sorgo 122.  
 Soyka 239, 294.  
 Spät, Wilh. 354, 384.  
 Speck 407, 422, 423, 434, 522, 536, 538, 562.  
 Spiegel 356, 384.  
 — L. 591, 616.  
 Spieler 272, 289.  
 Spiethoff, B. 616.  
 Splittgerber 353, 355, 371, 373, 384.  
 Städeler 616.  
 Staehelin 46, 284, 292, 293.  
 Stahl, A. 616.  
 Stamms 166.  
 Starckenstein, E. 576, 616.  
 Starling 436, 437, 514.  
 Stassano, H. 189, 235.  
 Staub, A. 218, 227.  
 Stazzi, P. 63, 116.  
 Stech 442, 562.  
 Steel 157, 179.  
 Steenken 121.  
 Steffen, G. J. 28, 50.  
 Steffenson 562.  
 Steger 562.  
 Steinberg 273, 290.  
 Steiner 137, 146, 147, 181.  
 Steinfeld 137, 147, 181.  
 — J. 33, 34, 52, 53.  
 Steinhardt, E. 210, 233.  
 Stempel 182.  
 Stenström 63, 122, 530, 536, 540, 560.  
 Serman, L. K. 368, 384.  
 Stern 253, 254, 255.  
 Sternberg, G. M. 203, 235.  
 Steuber 397, 401, 402, 412, 554.  
 Steudel 615.  
 Stevens 294.  
 Stevenson, William L. 382.  
 Stewart 436, 562.  
 Sticher 251, 264, 269, 294.  
 Stillmann 261, 282, 294.  
 Stimson, Arthur M. 68, 116.  
 Störmer 375.  
 Stohmann 391, 562.  
 Stolnikow 592, 616.  
 Stolz 438, 562.  
 Stoof, H. 344, 384.  
 Strandberg 616.  
 Straßburger, G. 371, 373, 384.  
 Straus 294.  
 Strauß 240, 242, 243, 244, 245, 250, 266, 278, 279, 293, 294.  
 — J. 58, 178, 213, 229.  
 Strell, M. 346, 384.  
 Stempel 128, 159.  
 Stricker 437, 556.  
 Strickler, E. 618.  
 Stroganoff 350, 351.  
 Strong 278, 294.  
 Stubbe 63, 118.  
 Stühmer 128, 182.  
 Suarez 91, 188, 189, 201, 202, 206.  
 — E. 123, 224, 236.  
 — P. 235.  
 Süpflé, K. 206, 235.  
 Sugai, T. 197, 203, 235.  
 Sugg, E. 196, 206, 236.  
 Suto, K. 5, 47.  
 Sutton 616.  
 Svenson 465, 562, 582, 617.  
 Svensson 271, 294.  
 Swift 175.

- Tachau, H. **613**.  
 Takahashi 433, 439, **555**.  
 Takaki, J. 212, **228, 235**.  
 Takenomata, N. 7, 13, **51, 193, 235**.  
 Talbot 427, 445, 446, 459, 460, **554, 556**.  
 Taliafero 134, 139, 145, **182**.  
 Tamari, L. 9, **46, 47**.  
 Tamura, Sakae 559, **617**.  
 Tanaka, K. 201, **235**.  
 Tancre 244, 246, 249.  
 Tang, E. F. 189, 212, 213, **236**.  
 Tangl 442, 464, **562**.  
 Taniguchi, T. 10, **50**.  
 Taoka **182**.  
 Tappeiner, H. 592, **617**.  
 Taute 66, **123, 125**.  
 Taylor 435, 437, **556, 563**.  
 Teague 278, 279, **294**.  
 Teichmann 133, 134, 170, **174, 182, 279, 293**.  
 Teissier, P. 198, 204, 206, **235**.  
 Teleky, Ludwig 295, **334**.  
 Terroine 422, 424, 425, 431, 463, 464, 475, 476, 477, **563**.  
 Theiler, A. 152, 171, 218, **235**.  
 Thelander, H. E. 217, **235**.  
 Theriault, Emery J. 366, **384**.  
 Thillaye 425, **562**.  
 Thimberg 579.  
 Thiroux 178.  
 Thomas 390, **563**.  
 Thomassen 63, 64, **123**.  
 Thompson 259, **294**.  
 Thomsen, O. 277, 280, **294**.  
 Thomson 150, **182**.  
 Thro 281.  
 Thumm 344, **368**.  
 Thurn 282, **294**.  
 Tigerstedt 390, 391, 393, 395, 396, 402, 417, 445, 460, 537, 538, **555, 562, 563**.  
 Tilden **180**.  
 Timmermann 139, **182**.  
 Tissot 409, 540, **557**.  
 Titze 63, 65, **123, 259, 268, 294**.  
 — C. 65.  
 Tizzoni, G. 210, **235**.  
 Todd **179**.  
 Todorowitch, K. 214, **235**.  
 Tögel 469, **563**.  
 Tokishige, H. 218, **235**.  
 Tomarkin, E. 200, 201, 202, 206, 209, **226, 235**.  
 Tomaszewski 160, **182**.  
 Tomcsik, J. 28, **50**.  
 Tomioka **182**.  
 Tonnet, J. **614**.  
 Torikata, R. 201, 202, 206, **235**.  
 Touraine **231**.  
 Towler, G. J. 359, **384**.  
 Towne, E. B. **234**.  
 Toyoda **294**.  
 — T. 207, **235**.  
 Toyodo 278.  
 Traube 257, **294**.  
 Traumann 541, **558**.  
 Trautmann 171, **182, 463, 464, 563**.  
 Trautwein, C. 218, **236**.  
 Treibmann 611, **617**.  
 Trist, M. 193, **228**.  
 Troisier 136, **182**.  
 Tropp 154, **177**.  
 Trudeau 57, 58, 70, **123**.  
 — E. L. 62.  
 Truesdell 453, **562**.  
 Tscheknovitzer 86, 91, 111, **123**.  
 Tscharikower 140, **177, 178**.  
 Tschistovitch 261, **294**.  
 Tsen, E. T. H. 214, **235**.  
 Tsiminakis 213.  
 Tsubura 434, 437, **563**.  
 Tunicliff 282, **294**.  
 Turner, G. 218, **227**.  
 — V. 365, **384**.  
 Turpin 103, 109, 111, 113, **123**.  
 Uchida 259, 261, 288, **294**.  
 Uffenheimer 247, **294**.  
 Uhlenhuth, P. 33, 59, 61, **123, 126, 127, 136, 138, 139, 149, 152, 159, 160, 165, 173, 174, 180, 182, 218, 229, 235, 291, 375, 384**.  
 Unger, L. **235**.  
 Unna 595, 596, 603, **617**.  
 Unverricht 272, **294**.  
 Urbain, A. 199, 213, 214, **231, 236**.  
 Urech, E. 191, **236**.  
 Vacarezza, Juan F. 73.  
 Vallée, H. 60, 61, 63, 65, 69, 70, 71, **123**.  
 Valentiner **617**.  
 Valtis 102, **118**.  
 Vansteenbergh 257, **294**.  
 Vas 282, 286, **294**.  
 Vaudremer 61, **121**.  
 Vaughan, V. C. 188, 191, **236**.  
 Veatsch, F. M. 374, 376, **384**.  
 Velden, von den **617**.  
 Vernon 297, 299, 300, 301, 302, 313, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 328, 329, 330, 335, 336, 338, **341, 342**.  
 Verworn 603, **617**.  
 Verzár 442, 550, **563**.  
 Viale 505, 535, 537, **563**.  
 Victor 59.  
 Vignal 89.  
 Villa, G. 189, **222**.  
 Villela **182**.  
 Villemin 55, 263, **294**.  
 Voechting 213, **224**.  
 Voegtlin 166, **182**.  
 — Carl 577, 578, 579, 580, **617**.  
 Völker 454, **560**.  
 Vogel, J. H. 344, **384**.  
 Voit 387, 388, 389, 390, 392, 393, 416, 423, 509, **555, 563**.  
 Volk 78, 205, **228**.  
 Volkmar **617**.  
 Vonkennel **182**.  
 Wäele, de H. 196, 206, **236**.  
 Wagener 144, **183**.  
 Wagner 265, **294, 407, 558, 563**.  
 — R. 398.  
 — v. Jauregg 171.  
 Waksman, S. A. 187, **236**.  
 Waldbott 441, 442, **563**.  
 Waldenberg 452.  
 Waldmann, O. 218, **236**.  
 Walker, Ernst 610, **617**.  
 Waller 413, 537, **563**.  
 Walther **292**.  
 — Curt 346, **384**.  
 Walz, Ludwig 359, **383**.  
 Warburg 420, 421, 422, 423, 429, 441, 442, 462, 475, 494, **563, 579**.  
 — Otto 359, 362, **384**.  
 Ward, Fred Wilbert 608, 609, **617**.  
 Warner, C. G. 300, 318, 335, **336, 342**.  
 Warren, S. **230**.  
 Washburn **342**.  
 Wassermann, v. 5, 13, 141, 142, **221, 293**.  
 Wasteneys 441, **560**.  
 Watkins-Pitchford 258, **294**.  
 Watson, John D. 373, **384**.  
 Wayne, W. P. **382**.  
 Webb 73, 74, 79, **123**.  
 Weber 63, 65, 66, **123, 170, 177, 198, 259, 268, 294**.  
 — Clarence J. **613**.  
 — G. **232**.  
 Weichardt 574, 576, 577, 579, 581, 582, 598, 600, 603, 608.  
 — W. **616, 617**.  
 Weichbrodt 171, **183**.  
 Weichselbaum 259, **294**.  
 Weidanz 160.  
 Weigert 139.  
 — C. 76, **123**.  
 Weigmann, F. 29, **50**.  
 Weil 137, 181, 198, 603.  
 — A. J. 5, 9, 11, 14, 15, 17, 34, **51, 52**.  
 — E. **236**.  
 Weill-Hallée 103, 109, 111, 113, **123**.

- Weimann 470, 558.  
 Weinberg, A. R. 186, 236.  
 Weinland 427, 462, 563.  
 Weisbecker 155, 163, 166, 181.  
 Weismann 231.  
 — A. 617.  
 Weismayr, v. 243, 266, 267, 294.  
 Weiß 435, 476, 563.  
 — E. 191, 193, 194, 195, 196, 221, 222, 236.  
 — F. 592.  
 — Fr. 617.  
 Weitzmann 170, 177.  
 Weld, C. B. 186, 230.  
 Weldert, R. 346, 347, 348, 349, 350, 352, 355, 363, 364, 369, 371, 381, 383, 384.  
 Wells, C. W. 217, 236.  
 Wels 420, 421, 422, 424, 428, 552, 563.  
 Wendt, G. v. 607, 617.  
 Worbitzky 150, 183.  
 Werner 378.  
 Wernich 239, 294.  
 Wernstedt 277.  
 Wertheimer 424, 435, 438, 440, 441, 512, 559, 563.  
 — Ernst 611.  
 Weston 330, 342.  
 Wethmar 132, 183.  
 Weyl 353, 384.  
 Wheeler, G. W. 234.  
 Whitehead, H. C. 348, 367, 369, 384.  
 Wieland 579.  
 Wiesener, v. 277, 292.  
 Wiesner, R. v. 217, 229.  
 Wigglesworth 442, 558.  
 Wilbert 92, 113.  
 Wilbrand 447, 561.  
 Wildburg 540.  
 William 238, 294.  
 Willebrand 400, 562.  
 Williams 73, 74, 79, 123, 209, 214.  
 Williams, A. W. 232, 236.  
 Wilm 283.  
 Wilmanns 183.  
 Wiltshire 434, 563.  
 Winfield 512.  
 Winkler 617.  
 — W. F. 190, 192, 199, 202, 232, 236.  
 Winslow 265, 294.  
 Winterstein 539, 563.  
 — E. 618.  
 Wissemann 242, 294.  
 Wissing 399, 444, 514, 548, 552, 559.  
 Witebsky, E. 15, 29, 32, 33, 37, 40, 41, 42, 43, 52, 53.  
 Witt, D. H. 49.  
 Wittgenstein 69, 121.  
 Witzinger 35.  
 Wohlgemuth 556.  
 — J. 591, 618.  
 Wolf 294, 605, 615.  
 Wolff 278, 399, 444, 514, 548, 553, 559, 583, 614.  
 — M. 246, 294.  
 — Eisner 229, 272, 294.  
 Wolkenstein 257, 291.  
 Wollman, E. 189, 190, 191, 236.  
 Wollstein, M. 215, 236.  
 Wolman, A. 355, 362, 372, 384.  
 Wolpert 538.  
 Wolschinsky 538, 557.  
 Wolter 356, 379.  
 Woodrow 442, 558.  
 Woodruff, Lorande Loos 601, 618.  
 Woodwell 459, 560.  
 Worms 126, 160, 164, 178, 179, 183.  
 Würz 183.  
 Wurmser 463, 563.  
 Wyatt 330, 342.  
 Wyon, G. A. 618.  
 Wyssokowitsch 246, 294.  
 Wyznikiewicz, W. 218, 231.  
 Xylander 197, 236.  
 Yagloglou, C. P. s. Yagloul.  
 Yagloul 300, 304, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 318, 319, 320, 326, 333, 340, 341, 342.  
 Yasuda 278, 294.  
 Yasui 30, 43, 53.  
 Yersin 282, 293.  
 Yonezawa, T. 204, 236.  
 Yorke 127, 183.  
 — W. 163.  
 Young 323.  
 Zahn 259, 294.  
 Zeiß, H. 277, 294.  
 Zell, C. A. 208, 236.  
 Zenker 257, 294.  
 Ziegler 219, 223.  
 Ziemann 157, 183.  
 Ziesché 240, 241, 242, 266, 278, 294.  
 Zingher, A. 236.  
 Zinsser, H. 28, 51, 183, 185, 187, 189, 212, 213, 219, 236.  
 Ziveri 618.  
 Zöllner, C. 186, 236.  
 Zsigmondy 190, 356.  
 Zülzer 173, 174, 182, 400, 563.  
 Zuntz 457, 461, 462, 511, 512, 513, 535, 536, 543, 557, 563.  
 — L. 452.  
 — N. 393, 394, 395, 401, 407, 408, 409, 411, 412, 417, 431, 432, 442, 444, 452, 453, 474, 477, 492, 501, 555, 562, 563.  
 Zurhelle 176.  
 Zuruzoglu, St. 29, 51.



## Sachverzeichnis.

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm 343ff.</p> <p>— — Abbau der Eiweißkolloide 357.</p> <p>— — Aerofilter (Stroganoff) 351, 366.</p> <p>— — Aktivierungsverfahren 349.</p> <p>— — Bakterien 354.</p> <p>— — Bau- und Betriebskosten 368.</p> <p>— — Belüftungs- und Bewegungsmechanik 346.</p> <p>— — Betriebssicherheit des Belebtschlammverfahrens 374.</p> <p>— — Biologische Körper mit Preßluft 351.</p> <p>— — Bodenfiltration, intermittierende 343.</p> <p>— — Boltonbrunnen 352, 353.</p> <p>— — Delbagfilter 349.</p> <p>— — Denitrifikation 359.</p> <p>— — Dorr-Peck-Becken 352, 353.</p> <p>— — Drehkörper 350.</p> <p>— — Dungwert des Schlammes 354.</p> <p>— — Eisenwirkung 361, 362.</p> <p>— — Emsches Filter 351.</p> <p>— — Fermentwirkung 356.</p> <p>— — Filtrosplatten 348.</p> <p>— — Fischteichverfahren 345.</p> <p>— — Füllkörper 345.</p> <p>— — Hartley-Brunnen 346.</p> <p>— — Hurd'sches Verfahren 348, 349.</p> <p>— — Imhoff-Brunnen 352.</p> <p>— — Industrieabwasserreinigung 364.</p> <p>— — Keimverminderung durch Protozoen 356.</p> <p>— — Kolloide, Wirkung der 354.</p> <p>— — Paddelräder nach Harworth 346.</p> <p>— — Preßluftkörper 350.</p> <p>— — Preßluftverfahren 346ff.</p> | <p>Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, Protein-Pepton- und Amidbakterien 357.</p> <p>— — Reinigungsverfahren, natürliches und künstliches 345.</p> <p>— — Reinigungswirkung 363.</p> <p>— — Rührwerk und Hurd-Verfahren, kombiniert 349.</p> <p>— — Schlammbelebungsverfahren 351, 359.</p> <p>— — Schlammbeseitigung 379.</p> <p>— — Simplexverfahren 346, 349.</p> <p>— — Spiroflowverfahren 349.</p> <p>— — System Hartley 346.</p> <p>— — System Rellinghausen 349.</p> <p>— — System Sheffield 349.</p> <p>— — Tauchkörper 350, 351, 366.</p> <p>— — Technik des Belebtschlammverfahrens 346.</p> <p>— — Theorie des Belebtschlammverfahrens 353.</p> <p>— — Tropfkörper 343, 345, 351.</p> <p>— — Untergrundberieselung 343.</p> <p>— — Verregnung der Abwässer 345.</p> <p>— — Vorreinigung und Nachklärung 351.</p> <p>— — Vorzüge und Nachteile des Belebtschlammverfahrens 363.</p> <p>— — Wurfkreisel nach Bolton 346, 349.</p> <p>— — biologische 343.</p> <p>Abwasserteiche 346.</p> <p>Adamkiewicz-Hopkinssche Reaktion 565.</p> <p>Adrenalin 435, 496.</p> <p>— -Entgiftung durch Detoxin 573.</p> <p>Agglomeration bei Spirochä-<br/>tosen 139, 174.</p> | <p>Alanin 586.</p> <p>Aleppobeule 128, 140, 144, 153.</p> <p>Allergie, tuberkulöse 98.</p> <p>Alphabacterium Ferran 72.</p> <p>Aminopropionsäure 586.</p> <p>Aminosäuren 585, 589.</p> <p>— im Detoxinnoocyot 565.</p> <p>Amöbenabszesse der Leber 129.</p> <p>Anaphylaxie, chemospezifische 24.</p> <p>Anaphylaktische Erkrankung 19.</p> <p>Anthropotoxin 295.</p> <p>Antibacteriophagenserum (Flexner) 192.</p> <p>Antigene Eigenschaften der ultravioletten Virusarten 184ff.</p> <p>— — Bakteriophagen 188, 190.</p> <p>— — Bakteriophagen. Der inaktivierende Antikörper 194.</p> <p>— — Bakteriophagen. Der komplementbindende Antikörper 190.</p> <p>— — Bakteriophagen. Der präcipitierende Antikörper 194.</p> <p>— — Geflügelpest 218.</p> <p>— — Geflügelpocken-Virus 206.</p> <p>— — Herpes-Encephalitis-Virus. Der komplementbindende Antikörper 212.</p> <p>— — Herpes-Encephalitis-Virus. Der präcipitierende und virulicide Antikörper 213.</p> <p>— — Herpes zoster- und Varicella-Virus 213.</p> <p>— — Lyssa-Virus. Der komplementbindende Antikörper 207.</p> <p>— — Lyssa-Virus. Der präcipitierende Antikörper 209.</p> <p>— — Lyssa-Virus. Der rabicide Antikörper 210.</p> <p>— — Maul- und Klauen-<br/>seuche 218.</p> |
|---|--|--|

- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, Poliomyelitis-Virus. Der komplexbindende Antikörper 214.
- — Poliomyelitis-Virus. Der präcipitierende und der virulicide Antikörper 216.
- — Rinderpest 218.
- — Schafpocken-Virus 206.
- — Trypsinresistenz der Bakteriophagen 193.
- — Vaccinia- und Variola-Virus. Der komplexbindende Antikörper 196.
- — Vaccinia- und Variola-Virus. Der präcipitierende Antikörper 201.
- — Vaccinia- und Variola-Virus. Der virulicide Antikörper 203.
- — Verschiedene filtrierbare Virusarten 217.
- Antigenotherapie der Tuberkulose 57.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion 1ff.
- — Anaphylaxie, chemospezifische 24.
- — Antigen, Forssmansches, und Menschenblutmerkmal A 40.
- — Antigene, chemospezifische 20.
- — Antigene und Pseudoantigene 12.
- — Antikörperbildung durch chemische Stoffe 24.
- — Antikörperbildung und Konkurrenz der Antigene 35.
- — Bakterielle Haptene 26.
- — Bakterienlipide 29.
- — Blutveränderung, syphilitische 11.
- — Disponibilität und Antigenfunktion 31.
- — Disponibilität, Pathologie, Biochemie 33.
- — Disponibilität und Spezifität 32.
- — Forssmans heterogenes Antigen 5, 40.
- — Gemische, chemospezifische 22.
- — Haptene, bakterielle 26.
- — Hapten und Schlepper 8.
- — Kombinationsimmunisierung 7.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, Konkurrenz und Konstitution 38.
- — Konstitutionelle Faktoren 42.
- — Lipoide als Antigene 9, 18.
- — Restantigene 28.
- — und Konkurrenz 36.
- Antikörper, artspezifische 23.
- chemospezifische 20, 23.
- bei Herpes-Encephalitis 213.
- inaktivierende der Bakteriophagen 194.
- komplexbindende, der Bakteriophagen 190.
- — des Herpes-Encephalitis-Virus 212.
- — des Lyssa-Virus 207.
- — des Poliomyelitis-Virus 214.
- — des Vaccinia- und Variola-Virus 196.
- präcipitierende der Bakteriophagen 194.
- — und virulicider des Herpes-Encephalitis-Virus 213.
- — des Lyssa-Virus 209.
- — und virulicider des Poliomyelitis-Virus 216.
- — des Variola- und Vaccinia-Virus 201.
- rabicider, des Lyssa-Virus 210.
- virulicide, des Vaccinia- und Variola-Virus 203.
- Antikörperbildung in der Haut 599.
- und Konkurrenz der Antigene 35.
- Antikörperentstehung 2.
- Antiphymatol 66.
- Arginin 586.
- Arsen, Entgiftung durch Detoxin 570.
- Atoxyl als Antigen 21, 22, 25.
- Atrepsine 144.
- Auto-Antikörpertheorie 15, 18.
- Azoproteine, chemospezifische 23.
- Babesia bigemina (argentina) 138, 150, 170.
- Babesiose 154.
- Bacillenemulsion Flexners 192.
- Bakterien, nitrifizierende 357.
- Bakterienbestandteile als Haptene 27.
- Bakterienfresser 360.
- Bakterienlipide 29.
- Bakteriophagen, antigene Eigenschaften der 190ff.
- — Antikörper, inaktivierende 194.
- — Antikörper, komplexbindende 190.
- — Antikörper, präcipitierende 194.
- bei der Selbstreinigung der Flüsse 355.
- Trypsinresistenz der 193.
- Bandwurmantigene 6.
- Basedowsche Krankheit 433, 496.
- „Bayer 205“ 149, 170.
- Beschälseuche 126.
- Blindschleichen vaccine 67.
- Blutplasma und Blutplättchen bei Trypanosomeninfektion 140.
- Blutveränderung, syphilitische 11.
- Bordet-Wassermannsche Reaktion 141, 143.
- Bovovaccin 62.
- Chagassche Trypanose 133.
- Chemische Schutzwirkung der Haut 564ff.
- — Aktivierende Wirkung von Hauteiweißderivaten auf Fermente und Einzeller 598.
- — Aktivierungswirkung am Froschherzen 576.
- — Aminosäurenreichtum der Haut und des Deckepithels 595.
- — Antikörperbildung in der Haut und durch Hauteiweiß 599.
- — Ausblicke für die Therapie 609.
- — Bakterien, Verhalten der, gegenüber Aminosäuren 599.
- — Bedeutung der Haut für den Gesamtorganismus 596.
- — Beziehungen der Altersvorgänge zur Haut und zu den Aminosäuren 601.
- — Biologische Wertigkeit der Eiweißarten und ihrer Bausteine 583.
- — Das Cystin-Cystein-Schwefelsystem als Auto-Oxydations-Reduktionselement 577, 594, 597.
- — Detoxinnoxocytwirkung auf Alterserscheinungen für 600.

- Chemische Schutzwirkung der Haut, Detoxinwirkung auf den Mineralstoffwechsel 607.
- — Einwirkung von Derivaten aus Deckepitheleiweiß auf Alterserscheinungen bei Ratten 600.
- — Einwirkung der Deckepitheleiweißderivate auf den Schwefel- und Stickstoffwechsel 604.
- — Eiweißstoffwechselbeeinflussung durch Novocyt 607.
- — Eiweißzerfall und Reiztherapie 581.
- — Entgiftung bei Cyanderivaten 593.
- — Entgiftungswirkungen 566.
- — Epithelisierungsversuche und Bedeutung des Cystins für den Sonnenstrahlenschutz der Haut 608.
- — Fermentaktivierung durch Detoxin 598.
- — Funktionen der Aminosäuren im Organismus 589, 594, 595.
- — Gewinnung eines hochschwefelhaltigen Derivates aus Deckepithel 564.
- — Haut und endokrine Drüsen 597.
- — Keratin und Kollagen 588.
- — Mechanismus der Entgiftungswirkungen 574.
- — Novocytretention 607.
- — Relation zwischen Epithel und Bindegewebszelle 583.
- — Rhodanderivatbildung aus Blausäure und Nitriten 593.
- — Tryptophan 565, 586, 590, 594, 597.
- — Tyrosin 565, 586, 590, 594, 597.
- Chemospezifität 21.
- Coccidien 127, 130.
- Coccidiose des Kaninchens 129, 134.
- Cyankali, Entgiftung durch Detoxin 566.
- Cyanvergiftung 579.
- Cystein 591.
- Cystin 565, 586, 590.
- Danysz-Phänomen 195.
- Delhibeule 128.
- Detoxin 565 ff.
- Diaminocarbonsäuren 586.
- Diaplyte 61.
- Digitoxin, Entgiftung durch Detoxin 573.
- Diphtherietoxin, Entgiftung durch Detoxin 574.
- Disponibilität der Antigene 31.
- der Hirnlipoidantigene und metasyphilitische Erkrankungen des Nervensystems 33.
- von Lipoidantigenen und Krankheitsentstehung 33.
- Pathologie und Biochemie 33.
- und Spezifität 32.
- Dourine 137.
- Dourineinfektion des Kaninchens 128.
- Dysenterieamöben 128, 130, 135.
- Emsches Filter (Bach) 351, 365.
- Encephalitis-Virus 212.
- Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen 295 ff.; s. Temperatur usw.
- Erythrosinresistente Tuberkelbacillen 72.
- Espundia 127, 140.
- Febris recurrens 134, 137.
- Fettsucht, thyreogene, und spezifisch-dynamische Wirkung 473.
- Feuchtigkeit und Temperatur und deren Einfluß auf den Menschen 295 ff.; s. a. Temperatur.
- Fieber bei Spirochäten- und Protozoenkrankheiten 135.
- Fieberentstehung bei Malaria 131.
- Forssmansches heterogenetisches Antigen 5, 8, 20, 30, 32.
- Antigen und Menschenblutmerkmal A 40.
- Flexner-Bacillen 192.
- - Lysate 192.
- - Serum 192.
- Flockung, spezifische zwischen Bakteriophagen und Antiseren 194.
- Framböse 126, 128, 143, 150, 160, 166.
- Friedmanns Heilmittel 67.
- Gänsespirochätose 139, 152.
- Gameten der Malaria 132.
- Geflügelpocken-Virus, antigene Eigenschaften des 206.
- Gelbfieber 125, 136, 139, 140.
- Gelbfieberspirochäte 144.
- Gelbfiebervirus 153.
- Gemische, chemospezifische 22.
- Gesamtstoffwechsel, Physiologie des 385 ff.
- Globoid bodies 217.
- Glossina morsitans 126.
- Glossinen 125.
- Glutaminsäure 565.
- Glutathion 577.
- Glykuronsäuren 590, 591.
- Gregarinen 127, 130.
- Hämoglobinämie und Hämoglobinurie bei Piroplasmosen 133.
- Hämoglobinurie der Hunde 154.
- Halbhapten 14, 19, 22.
- Haldanescher Apparat 324.
- Hapten 7, 8, 19, 24, 142.
- Haptene, bakterielle 26.
- Haut, Antikörperbildung in der 599.
- chemische Schutzwirkung der 564 ff.
- Hautleishmaniosen 128.
- Hepatozoon perniciosum der Ratten 129.
- Herpes-Encephalitis-Virus, antigene Eigenschaften des 212.
- Antikörper, komplementbindender 212.
- — präcipitierender und virulicider 213.
- Herpesvirus 212, 213.
- Herpes-Zoster-Virus, antigene Eigenschaften des 213.
- Histamin, Entgiftung durch Detoxin 573.
- Histidin 586.
- Hünerspirochäte, brasilianische 133.
- Hünerspirochätose 152.
- Hundeiroplasmose 138, 139, 150.
- Hypophyse 434.
- und spezifisch-dynamische Wirkung 473.
- Immunisierungsvermögen und Antikörperbildung 4.
- Immunität gegen Rindertuberkulose 80.
- Immunreaktion der ultravisiblen Virusarten 220.

- Impfsyphilis 153.  
 Indolaminopropionsäure 586.  
 Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub 237ff.  
 — — Angina Vincent 278.  
 — — Bakterien in Hustentröpfchen und Staub 246.  
 — — Bakterien im Staub 256.  
 — — Diphtheriebacillen 277, 278, 282, 285, 287.  
 — — Fallgeschwindigkeit der Tröpfchen 243.  
 — — Genickstarreerreger 277, 285.  
 — — Infektionskrankheiten 262, 274ff.  
 — — Influenzabacillen 277, 278, 283, 285, 287.  
 — — Keuchhustenbacillen 277, 278, 284, 285.  
 — — Lepra 278.  
 — — Lungenpest 277, 278, 280, 287.  
 — — Masern 277, 279, 284, 285, 287.  
 — — Meningokokken 279, 283.  
 — — Mikroorganismenverbreitung auf dem Luftwege, allgemeine Bedingungen der 238.  
 — — Mundtröpfchen und Bronchialtröpfchen 241.  
 — — Pest 280, 283.  
 — — Pocken 277, 279, 281, 285, 288.  
 — — Poliomyelitisvirus 277, 279, 280, 281, 285, 287.  
 — — Respirabilität der Bakterien 258, 259, 261.  
 — — Scharlachstreptokokken 277, 279, 280, 282, 285, 288.  
 — — Staubeinatmung 258.  
 — — Staubinfektion, allgemeine Bedingungen der 251.  
 — — Staubinhalation 245.  
 — — Streptokokken, hämolytische 279, 282.  
 — — Tröpfcheninfektion, allgemeine Bedingungen der 239.  
 — — Tuberkulose 263, 285, 287.  
 — — Verbreitung pathogener Mikroorganismen, Bedingungen der 238.  
 — — Widerstandsfähigkeit der Erreger 281, 285.
- Insulin 436, 496, 566.  
 Isoleucin 586.  
 Ixodiden 126.
- Kalaazar 135, 138, 140, 144, 150, 162.  
 Keimdrüsen 434.  
 Kochsche Kugeln 152.  
 Kochsches Phänomen 84, 98, 100.  
 Kombinationsimmunisierung 7, 21.  
 Komplementbindung des Serums von Malariakranken mit Syphilisantigen 140.  
 Konkurrenz der Antigene 17, 36.  
 — und Konstitution 38.  
 Konstitutionelle Faktoren bei der Antikörperbildung 42  
 Kontaktinfektion 275, 280.  
 Kretinismus 433.
- Labilitätsreaktion 12.  
 Lecithinwirkung auf Bakterienlipoidantigene 30.  
 Leishmania brasiliensis 140.  
 — Donovanii 125, 130, 138, 140, 144.  
 — tropica 126, 140.  
 Leishmaniosis der Haut 153.  
 Leptospira icterohaemorrhagiae 136.  
 — icteroides (Noguchi) 125, 136, 140, 153.  
 Levaditi-Encephalitis-Virus 212.  
 Lipide als Antigene 9.  
 — Forssmansche, heterogene 32.  
 — bei der Wassermannschen Reaktion 142.  
 Lipoidanaphylaxie 19, 20, 27.  
 — künstliche 17.  
 Lipoidantigen 19, 20, 22, 26, 31, 32, 36.  
 Lipoidantikörper 31, 32, 33.  
 — artspezifische und gruppenspezifische 30.  
 Lipoidantikörperbildung 31, 33.  
 — bei Syphilis 15.  
 Lipoid-Haptene 24.  
 Lipoidstruktur und Antigenfunktion 13.  
 Lungenauswurf-Verspritzung 240.  
 Lysin 586.  
 Lysine bei Spirochäten- und Protozoenkrankheiten 136.  
 Lyssa-Virus, antigene Eigenschaften des 207.  
 — Antikörper, komplementbindender 207.
- Lyssa-Virus, Antikörper, präcipitierender 209.  
 — — rabicider 210.
- Malaria 125, 131, 141, 149.  
 Malaria-Kachexie 135.  
 Malariaparasit 130.  
 Malaria-schizonten 130.  
 Martin-Bouillon 192.  
 Maul- und Klauenseuche, antigene Eigenschaften der 218.  
 Maskierung der Lipoidantigene 31ff., 45.  
 Meinkesche Reaktion 141.  
 Merkapto-säuren 591, 592.  
 Metanilsäure als Antigen 21, 22, 25.  
 Metasyphilis-Kachexie 135.  
 Methylenblau, Entgiftung durch Detoxin 574.  
 Mieschersche Schläuche 133.  
 Mikroorganismen, Verbreitung pathogener — auf dem Luftwege 238.  
 Milchsäure 443, 477ff., 495.  
 Millonsche Reaktion 565.  
 Milz 438.  
 Morbus Basedowi und spezifisch-dymanische Wirkung 473.  
 Myxödem 433.  
 — und spezifisch-dynamische Wirkung 473.
- Naganatrypanosomen 125, 136, 139.  
 Nebenniere 435.  
 Neißer-Wechsberg'sches Phänomen 139.  
 Neosalvarsan, Entgiftung durch Detoxin 578.  
 Nicotin, Entgiftung durch Detoxin 572.  
 Nitrosobacter (Nitratbildner) 357.  
 Nitrosomonas und Nitrosokokus (Nitritbildner) 357.  
 Novocyt 565ff.
- Organspezifität der Hirnlipoidantigene 33.  
 Orientbeule 126, 128, 144, 153.  
 Ornithin 586.  
 Ornithodoros moubata 126, 127, 151.  
 Ornithodoros talaye, marocanus 127.  
 Ostküstenfieber der Rinder 152, 171.
- Parasiten, endoglobuläre 129.  
 Partialantigene 4.  
 — gruppenspezifische 33.

- Pasteurellose 89.  
 Pediculus capitis und P. vestimenti 126.  
 Phagocytose bei Spirochäten- und Protozoenkrankheiten 139.  
 Phenol, Entgiftung durch Detoxin 572.  
 Phenylalanin 565, 586.  
 Phlebotonus 126.  
 Phosphor, Entgiftung durch Detoxin 572.  
 Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Abhängigkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung vom Inkret- und Nervensystem 472.  
 — — Abhängigkeit des Umsatzes von endogenen Faktoren 444.  
 — — Abhängigkeit des Umsatzes von exogenen Faktoren 447.  
 — — Abhängigkeit des Wirkungsgrades von äußeren und inneren Faktoren 535.  
 — — Abnutzungsquote 416.  
 — — Akzessorische Bestandteile von Respirationsapparaten 411.  
 — — Alkoholwirkung 550.  
 — — Anteil der einzelnen Nahrungsstoffe am Umsatz 415.  
 — — Anteil der einzelnen Organe am Ruheumsatz 418.  
 — — Apparat von Regnault und Reiset 399, 401, 412.  
 — — Apparat nach Zuntz-Geppert 407, 408, 409, 412.  
 — — Apparate mit Mundatmung 403, 412.  
 — — Arbeitsgröße und Ventilation 519.  
 — — Art der bei der Arbeit verbrannten Nahrungsstoffe 508.  
 — — Atmungsveränderung bei chronischer Vergiftung 517.  
 — — Benedictscher Respirationsapparat 400, 403, 404, 412.  
 — — Berechnung von Arbeitsversuchen 414.  
 — — Berechnung von Respirationsversuchen 412.  
 Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Bestimmung des Gesamtstoffwechsels aus der Nahrung 398.  
 — — Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung 466.  
 — — Bestrahlung, Wirkung der 453.  
 — — Calorimeter von Atwater und Benedict 398.  
 — — Calorimetrie, direkte 398.  
 — — Calorimetrie, indirekte 399.  
 — — Eigenregulation der Zelle 441.  
 — — Einfluß des Alters auf den Umsatz 445.  
 — — Einfluß der Bewegung auf die Erholung 498.  
 — — Einfluß exogener und endogener Faktoren auf die Erholungsgeschwindigkeit 491.  
 — — Einfluß der geographischen Breite 452.  
 — — Einfluß der Geschwindigkeit auf den Wirkungsgrad 530.  
 — — Einfluß des Hochgebirges 452.  
 — — Einfluß der Hormone auf die Erholungsgeschwindigkeit 496.  
 — — Einfluß anorganischer Ionen auf die spezifisch-dynamische Wirkung 474.  
 — — Einfluß der Jahreszeiten 450.  
 — — Einfluß klimatischer Faktoren 452.  
 — — Einfluß verschiedener Substanzen auf das Erholungsvermögen 495.  
 — — Einfluß von Überernährung und Unterernährung auf die spezifisch-dynamische Wirkung 469.  
 — — Einfluß der aktuellen Umgebungstemperatur 447.  
 — — Energieabgabe 417.  
 — — Energieumsatz und Ventilation 514.  
 — — Energieverbrauch bei geistiger Arbeit 538.  
 — — Energieverbrauch bei einzelnen Berufen 537.  
 Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Energieverbrauch bei Körperruhe 414.  
 — — Energieverlust durch chemische Prozesse 475.  
 — — Erhöhung der Alkalireserve 548.  
 — — Erholung nach beendeter Arbeit 485.  
 — — Erholung während körperlicher Arbeit 497.  
 — — Erholungspausen 490.  
 — — Ermüdungsschwelle 502.  
 — — Fett als potentielle Energie 461.  
 — — Geschlossene Systeme 403.  
 — — Grenze der körperlichen Leistungsfähigkeit. Ermüdung 502.  
 — — Größe und Verlauf der spezifisch-dynamischen Wirkung 467.  
 — — Grundumsatz 414.  
 — — Historischer Überblick 387.  
 — — Hormonale Regulation des Umsatzes 432.  
 — — Hypophyse 434.  
 — — Hypophyseneinfluß auf die spezifisch-dynamische Wirkung 473.  
 — — Insulin 436.  
 — — Johannssonsche Regel 525.  
 — — K. V. Q. bei Arbeit 516.  
 — — K. V. Q. bei Ruhe 515.  
 — — Keimdrüsen 434.  
 — — Konstanz des Grundumsatzes 455.  
 — — Kreislauf und Erholungsvermögen 493.  
 — — Meehsche Konstante 426, 432, 466.  
 — — Menstruation 434.  
 — — Methoden der Bestimmung des Erholungsvermögens 488.  
 — — Methoden, spezielle 397.  
 — — Methodik 397.  
 — — Milchsäure 443, 477 ff., 495.  
 — — Milz 438.  
 — — Nebenniere, Adrenalin 435.  
 — — Nervöse Regulation des Umsatzes 439.  
 — — Oberflächengesetz, energetische Flächenregel 425.

- Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Offene Systeme 407.
- — Oxydationsvermögen der Zelle 494.
- — Osmotischer Druck und Ionenwirkung 442.
- — Pettenkoferscher Respirationsapparat 398, 412.
- — Pharmakologie des Energieumsatzes 549.
- — Physiologie der Übung 543.
- — Proportionalität zwischen Umsatz und Körperoberfläche 425.
- — Regulation durch Angebot von Nährmaterial und Sauerstoff 422.
- — Regulation des Grundumsatzes 419.
- — Regulation durch Veränderung der  $c$  H. 441.
- — Respirationskammern, geschlossene 400.
- — Respirationskammern, offene 402.
- — Respirationsquotient 413, 414.
- — Sauerstoffangebot der Außenluft 491.
- — Sauerstoffaufnahme durch den Muskel 492.
- — Sauerstoffsättigung des Blutes 423.
- — Schilddrüse 433.
- — Seeklima 454.
- — Speicherung chemischer Energie 460.
- — Spezifisch-dynamische Wirkung 465, 466.
- — Spezifisch-dynamische Wirkung bei Umsatzsteigerungen 471.
- — Speckscher Respirationsapparat 407.
- — Spitzenstoffwechsel 449.
- — Stadien der Erholung 486.
- — Standardwerte für die Bestimmung des Grundumsatzes 458.
- — Statische Arbeit. Tonus 539.
- — Stoffwechsel beim Wachstum 463.
- — System Benedict 403, 412.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels. System Douglas-Haldane 408, 409.
- — System Jaquet 402.
- — System Pettenkofers-Rubner-Tigerstedt 402.
- — System nach Simonson 409, 410, 412.
- — Teilwirkungsgrade 532.
- — Theoretische Deutung der spezifisch-dynamischen Wirkung 474.
- — Thyreoidinwirkung 433.
- — Thyreoidinwirkung auf die Erholung 496.
- — Tiergröße und Oxydationsintensität des überlebenden Gewebes 420.
- — Übertragung der Arbeitsvorgänge des isolierten Muskels auf den Arbeitsvorgang des Organismus 480.
- — Übung des zentralen Nervensystems 543.
- — Übung und Ventilation 521.
- — Umsatz bei körperlicher Arbeit 477.
- — Umsatz bei Körperruhe 415.
- — Umsatzsteigerung durch Kälte 468.
- — Umwandlung chemischer Energie 416.
- — Ventilation und Erholungsgeschwindigkeit 494.
- — Veränderungen des R. Q. während und nach der Arbeit 506.
- — Verbesserung der Ausnutzung des Sauerstoffs 546.
- — Verbesserung des Erholungsvermögens 545.
- — Verbesserung des Kohlenstoffausscheidungsvermögens 546.
- — Verdauungsarbeit 474.
- — Versuchsanordnung, allgemeine 414.
- — Versuchsmethodik, allgemeine 412.
- — Vorgänge bei der Arbeit am isolierten Muskel 477.
- — Vorgänge bei der Übung 548.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Wärmeregulation 447ff.
- — Wärmeregulationsstörung durch Eingriffe am Zentralnervensystem 439.
- — Wirkungsgrad körperlicher Arbeit 523.
- Piroplassen 125, 132, 150.
- Piroplassen 132, 134, 138, 150, 156.
- Plasmaschmarotzer 129.
- Plasmodium immaculatum 131.
- Plasmodium praecox 132, 145, 154, 171.
- Pneumokokkenhaptene 28.
- Poliomyelitis-Virus, Antikörper, komplementbindender 214.
- — präcipitirender und virulicider 216.
- Präformation der Antikörperbildung 3.
- Prämuniton 80, 154, 156.
- gegen Tuberkulose 56.
- Primäraffekte bei Spirochäten- und Protozoenkrankheiten 128.
- Proteosoma 132, 145, 171.
- Pseudoantigene 12.
- Pseudotuberkulose 89.
- Ramonsche Flockung 186.
- Rattenbißkrankheit 138.
- Rattentrypanosoma 138.
- Receptoren 4.
- Recurrens 126, 137, 150, 153.
- Recurrensspirochäten 126, 133, 137, 140, 173.
- Restantigene 28.
- Rezidivstämme der Parasiten 146, 156.
- Rhinitis atrophica bei hoher Temperatur und Feuchtigkeit 322.
- Rhipicephalus (Zecken) 152.
- Rieselverfahren in Bunzlau 343.
- Rinderpest, antigene Eigenschaften des Virus 218.
- Rinderpiroplassose 132, 138, 150, 154, 155, 156.
- Rückfallfieber-Spirochäte 127.
- Rückfallfieberzecke 126.
- Ruhramöben 125, 127.
- Sachs-Georgi-Reaktion 15, 141.
- Sandfliegen 126.
- Saponinbehandlung der Tuberkelbacillen 72.

- Sarcosporidien 127.  
 — der Schafe 133.  
 Schafpocken-Virus, antigene Eigenschaften des 206.  
 Schienentheorie 9.  
 Schilddrüse 433.  
 Schizogenie, ungeschlechtliche 129.  
 Schizonten 127.  
 — der Malaria 132.  
 Schlafkrankheit 126.  
 Schlammverfahren, biologisches 344.  
 Schlepper 8, 16.  
 Schleppertheorie 9.  
 Schöffnersche und Maurersche Fleckung 135.  
 Schutzimpfung durch den B C G 56.  
 Schutzwirkung der Haut, chemische 564ff.  
 Schwarzwasserfieber 133.  
 Schwefelsäurepaarungen 590.  
 Segnersches Wasserrad 347.  
 Seitenkettentheorie Ehrlichs 2, 3.  
 Selbstreinigung der Flüsse 344.  
 Serin 586.  
 Serodiagnostik der Syphilis 6.  
 Shock, anaphylaktischer 19.  
 Spirochaeta cuniculi 159.  
 — gallinarum 133, 171.  
 — icterogenes 143.  
 — icterohaemorrhagiae 138.  
 — icteroides 139.  
 — Obermeieri 126, 130, 151, 171.  
 — pseudoicterogenes 143, 173.  
 Spirochätenbestandteile als Schlepper 16.  
 Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen 124ff.  
 — — Agglomeration 139.  
 — — Akuter Verlauf mit tödlichem Ausgang 152.  
 — — Einmaliger Anfall, sterilisierende Heilung 152.  
 — — Antigene Eigenschaften der Parasiten 133.  
 — — Antikörper 136.  
 — — Arzneifestigkeit der Parasiten 148.  
 — — Antagonismus zwischen Protozoen- und Spirochäteninfektionen 171.  
 — — Chemotherapie 162.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen. Eintrittspforte und Art der Einverleibung 126.  
 — — Heil- und Schutzwirkung der spezifischen Sera 139.  
 — — Immunisierungsversuche, künstliche 169.  
 — — Immunität 152.  
 — — Immunität gegen Superinfektion 153.  
 — — Infektion, Verlauf und Ausgang der 151ff.  
 — — Infektion, Verlauf und Ausgang der chemotherapeutisch beeinflussten 162.  
 — — Infektion, chronische, Ausgang in sterilisierende Heilung 161.  
 — — Infektion, labile (Schilling) 156.  
 — — Infektionsimmunität 156.  
 — — Kaninchensyphilis 158, 159.  
 — — Komplementbindungsreaktionen 141.  
 — — Parasitismus 130.  
 — — Phagozyten, Rolle der 139.  
 — — Primärer Anfall, nicht sterilisierende Heilung 153.  
 — — Reaktionen der Parasiten 144.  
 — — Reaktionen des Wirtes 134.  
 — — Resistenz, natürliche, gegen Protozoen- und Spirochäteninfektionen 125.  
 — — Rezidiv 156.  
 — — Schutzimpfungen gegen Piroplasmen 170.  
 — — Serumfestigkeit der Parasiten 146.  
 — — Superinfektionen 155, 156.  
 — — Syphilisimmunität 158.  
 — — Syphilis-Tierexperiment 158.  
 — — Toxische Eigenschaften der Parasiten 130.  
 — — Unterscheidung der Arten von Protozoen und Spirochäten 172.  
 — — Veränderungen der Blutfermente 144.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen. Verhalten der Erreger am Ort der ersten Ansiedlung 128.  
 — — Weiterverbreitung der Parasiten 129.  
 Spirochätenvarietäten 173.  
 Splenomegalie, tropische 125, 135, 140, 151, 162.  
 Sporozoen 130.  
 Sporozoiten 127, 129.  
 Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige 385ff.  
 Staphylokokken- und Streptokokkeninvasion, sekundäre, bei Variola 196.  
 Staub, Infektion durch Tröpfchen und 237.  
 Stegomyia fasciata (calopus) 153.  
 Strychnin, Entgiftung durch Detoxin 569.  
 Symbiose des Tuberkelbacillus mit den cellulären Elementen 96.  
 Syphilis 153.  
 — Lipoidantikörperbildung bei 15.  
 Syphilisprimäraffekt 128.  
 Syphilisspirochäten 128, 130, 142.
- Tebean 60.  
 Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen 295ff.  
 — — Abkühlungskraft der umgebenden Luft 301, 309.  
 — — Äquivalent-Temperaturlinien 309.  
 — — Akklimatisation 338.  
 — — Wirkung körperlicher Arbeit bei hoher Temperatur 327.  
 — — Bergwerksverhältnisse 331.  
 — — Effektive Temperatur 303.  
 — — Fabriken, Verhältnisse in 328.  
 — — Idealtemperatur 297.  
 — — Katathermometer 297.  
 — — Katawerte für trocken und naß 298.  
 — — Korrelation zwischen Gefühl, Katawert und Temperatur 300, 303.

- Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen. Luftbewegung 297, 306.
- — Luftverschlechterung durch CO<sub>2</sub> 295.
- — Gewinnung eines Maßstabes 295.
- — Naßtemperatur 296.
- — Physiologische Wirkungen 323.
- — Trockenkatheterometer und Naßkatheterometer 298.
- — Wohlbehagenslinie und Wohlbehagenszone 312.
- Temperaturreaktion bei Spirochäten- und Protozoenkrankheiten 135.
- Texasfieber 155, 170.
- Theileria Kochi 152, 171.
- Theilerien 132.
- Thrombocytobarine 140.
- Thymus 433.
- Thyreoidin 552.
- Thyreoidinwirkung auf die Speicherung von Nahrungsstoffen 473.
- Toxine der Protozoen und Spirochäten 130.
- Trentbelüfter 347.
- Treponema pallidum 126, 129, 142, 143.
- pertuense 126.
- Tristeza, argentinische 154.
- Tröpfcheninfektion 238 ff.
- Truffi-Virus 160.
- Trypaflavinwirkung auf Tuberkelbacillen 71.
- Trypanosoma Brucei 125, 126, 134, 141, 149, 166, 172, 173.
- Cruzi 130.
- equiperdum 126, 128, 137.
- gambiense 126, 128.
- Lewisii 128, 130, 138, 139, 151.
- pecorum 150.
- Trypanosomen, Veränderlichkeit der, durch Tierpassagen 150.
- Tsetsekrankheit 149.
- Tuberkulinhypersensibilität 97.
- Tuberkulinreaktion 56, 57.
- Tuberkulintherapie 57.
- Tuberkulose, Tröpfchen- und Staubinfektion bei 263.
- Tuberkuloseimmunität 56.
- Tuberkuloseinfektion, intruterine 102.
- Tuberkuloseinfektion, im Kindesalter, Mechanismus der 76.
- in der frühesten Kindheit 100.
- durch die Verdauungswege 56.
- Tuberkuloseschutzimpfungen 54 ff.
- Allgemeinreaktion nach B C G-Injektion 81.
- Avirulenz des B C G-Stammes 91.
- B C G (Bacille bilé Calmette-Guérin) 76 ff.
- B C G-Einverleibung, stomachale 90.
- B C G-Impfemulsion, Herstellung und Aufbewahrung der 95.
- B C G-Injektion, intrakardiale 90.
- — intraperitoneale 89.
- B C G-Kulturen 92.
- B C G-Schutzimpfungen, Kritiken und Einwände gegen die 114.
- B C G-Wirkungen an Kaninchen und Meer-schweinchen 87.
- — auf gesunde Tiere 88.
- Bekämpfung der Tuberkulose mit B C G-Impfung 83.
- Bovovaccination oder Jennerisation von Behring 62.
- Immunisierung junger Rinder gegen Infektion mit Tuberkelbacillen 78.
- Immunitätsdauer nach B C G-Impfung 82.
- Impfreaktion, lokale, nach B C G-Injektion 81.
- Impftechniken bei Rindern mit humanen Tuberkelbacillen 65.
- Impfversuche mit „Alphä“-Bacterium von J. Ferran 72.
- — mit aviären Bacillen 67.
- — mit equinen Bacillen nach H. Vallée 70.
- — mit durch Erhitzen getöteten Bacillen 58.
- — mit durch physikalische oder chemische Mittel getöteten oder modifizierten Bacillen 59.
- — von Arloing mit humanen Bacillen 66.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, Impfversuche mit lebenden virulenten oder abgeschwächten Bacillen 62.
- — mit säurefesten Bacillen von Kaltblütern 67.
- — mit sensibilisierten Bacillen 69.
- — mit B C G an Affen 92.
- — mit B C G, subcutane 109.
- — mit Emulsionen tuberkulöser Lymphdrüsen 69.
- — durch Inokulation lebender und virulenter Bacillen 73.
- — von Selter 74.
- — mit Tuberkulinen und Bakteriensextrakten 57.
- — von K. Shiga 71.
- Methode von Bruschetti 70.
- — von Klimmer 66.
- Methylextrakt von L. Nègre und A. Boquet 57.
- Mißerfolge der B C G-Schutzimpfung 115.
- Möglichkeit der Virulenzrückkehr des B C G 114.
- Prophylaxe der Rindertuberkulose 83.
- Schutzimpfungen an Neugeborenen mit B C G 100, 103, 104.
- — orale, mit B C G und Tuberkulinhypersensibilität 111.
- Taurovaccination 65.
- Tauruman von R. Koch, Schütz, Neufeld und Mießner 64.
- Tuberkuloseimmunität und Tuberkulosehypersensibilität 96.
- Wahrscheinlichkeitsdauer des B C G-Impfschutzes 113.
- Tuberkulosesterblichkeit der Kinder 100.
- Ultraviolette Virusarten, antigene Eigenschaften der 184 ff.
- Vaccinia- und Variola-Virus, antigene Eigenschaften des 196.



<p><b>Vaccinia- und Variola-Virus.</b>  Antikörper, komple-  mentbindender 196.  — — präcipitierender 201.  — — virulicider 203.  <b>Varicella-Virus</b>, antigene Ei-  genschaften des 213.  <b>Verbreitung pathogener Mi-  kroorganismen auf dem  Luftwege</b> 238.  <b>Verregnung</b> 346.  <b>Virus fixe</b> 207, 208.  <b>Virusarten</b>, ultravisible, anti-  gene Eigenschaften der  184ff.</p>	<p><b>Virusarten</b>, verschiedener, fil-  trierbarer, antigene Eigen-  schaften 217.  <b>Vitaltuberkulin</b> 75.  <b>Vogelmalaria</b> 132, 154.  <b>Vollantigen</b> 19.    <b>Wärmeregulation</b> 447.  — und <b>Zentralnervensystem</b>  439.  <b>Wassermannsche Reaktion</b> 10,  11, 12, 14, 16, 17.</p>	<p><b>Wassermannsche Reaktion</b>  bei nicht syphilitischen  Menschen 18.  <b>Wasserspirochäten</b> 143, 173.  <b>Weil-Spirochäte</b> 126, 134, 136,  138, 139, 140, 173, 174.  <b>Weilsche Krankheit</b> 136, 138,  139, 152.  — <b>Agglutininbildung bei</b> 139.  <b>Widerstandsfähigkeit gegen</b>  <b>Tuberkuloseinfektion</b> 56.  <b>Wurfkreisel</b> 346.    <b>Zecken</b> 126.</p>
--	--	--

# Inhalt der Bände I—IX.

## A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1 bis 27.
- Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—230.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen Pappataci und Recurrens), IV, 204 bis 248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung d. Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhus-immunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhus-bekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationelle Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1—108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutions-serologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutz-wirkung der Haut, IX, 564.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie, IV, 249 bis 281.

- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, VI, 350 bis 396.
- Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), Die Leberegelkrankheit, VIII, 266—310.
- Landsteiner, Karl (NewYork), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lewin Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513 bis 660. (München), VIII, 266—310
- 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.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, Richard, und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), VI, 1—102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation 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 Nilzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenserieforschung, II, 338—375.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen IX, 124.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen; V, 751—790.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533—560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetriebe, IX, 295.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.

- Wasielowski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

## B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr-Basel, V, 71—274.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccinimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterien, Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- 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 bis 59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- Blut, s. Kältehäoglobinurie, 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.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.

- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders., im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165. — s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Dourine, s. Beschälseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Eiterreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Filarien, s. Würmer.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gasödemerkrankung, Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- 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.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, praktische Bedeutung ders. für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere eiweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.

- Impfstoff, Virulenzprüfung** des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus**, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Infektion auf dem Luftwege** durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Influenza, Serologie** der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie** (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer** (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie** der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath** und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineepitheliose.**
- s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.**
- Koch-Weeks-Bacillen:**
- — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung
- von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weekssches Bacterium** und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung** bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie** im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirsfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kratzer, s. Würmer.**
- Krebsforschung, Stand** der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler** (Wien), II, 533—560.
- **Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit** u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene** in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht** über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen-** und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leberegelkrankheit, A. Koegel** (München), VIII, 266 bis 310.
- Leistungssteigerung** als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik** (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung
- von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach** (Halle), VII, 616—640.
- Lungenebel, s. Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche** des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische** Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lyssa, Herbert Lubinski** und Carl Frausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie.**
- im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187 bis 190.
- Malaria und malariaähnliche** Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248.
- s. Insekten, Verbreitung
- von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen** (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung** gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon** (Basel), III, 164—220.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien. Mikroorganismen, s. Bakterien.**
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung** von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung** und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.
- Mutationen** bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski** und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedelungen, Die** technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.**
- Organantigene** und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.

- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, 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.
- Persucht, s. a. Rindertuberkulose.
- Pest, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u. das Koch-Weeksche Bacterium, s. Koch-Weeksches 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.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- s. Leistungssteigerung.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.
- Proteus vulgaris Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegen seitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Recurrans, s. Malaria.
- 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.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- 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 bis 228.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologischer Luesnachweis W. Weisbach (Halle), VII 616—640.

- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, s. Bakterien.
- Syphilis, Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierkrankheiten, bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 419.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113 bis 163.
- -Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Serodiagnostik (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- 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.
- Ultraviole Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- s. Influenzavaccine.
- 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.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133 bis 183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisierung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft.) A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung s. Immunität.
- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366.



- |  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.</p> <p>Veterinärpolizei s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.</p> <p>Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.</p> <p>Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.</p> <p>Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie,</p> | <p>M. Knorr (Erlangen) VII, 641—706.</p> <p>Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.</p> <p>— s. Fleckfieber.</p> <p>Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.</p> <p>— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.</p> <p>Wohnungen s. Neusiedelungen.</p> | <p>Wolhynisches Fieber s. Quintanaforschung.</p> <p>Wundinfektionen, anaerobe, Eugen Fraenkel, II, 376 bis 433.</p> <p>Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini VII, 306.</p> <p>Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.</p> |
|--|--|---|