

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

FORTSETZUNG DES JAHRESBERICHTS
ÜBER DIE ERGEBNISSE DER IMMUNITÄTSFORSCHUNG

UNTER MITWIRKUNG HERVORRAGENDER FACHLEUTE

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **WOLFGANG WEICHARDT**
WIESBADEN

DREIUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 17 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1940

ISBN-13: 978-3-642-90531-5 e-ISBN-13: 978-3-642-92388-3

DOI: 10.1007/978-3-642-92388-3

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1940 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1940

Einführung.

Das hochstehende deutsche Referatenwesen über neue wissenschaftliche Errungenschaften erfährt trotz des Krieges keine Minderung.

Auf den ersten vier Druckbögen des vorliegenden Bandes unserer „*Ergebnisse*“ hat der bekannte Direktor des Universitäts-Instituts für exp. Pathologie und des Krebs-Instituts zu Mailand, P. RONDONI in einer Darstellung über „*Protein-synthese und Wachstum*“ das zusammengestellt, was in der neuesten Zeit mit den Mitteln der Biochemie geschaffen worden ist. Diese exakte und kritische Beschreibung des bisher auf diesem Gebiete Geleisteten ist eine treffliche Plattform für die künftige Weiterentwicklung.

Vom Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten ist von R. SCHÜTT eine Zusammenstellung: „*Über den heutigen Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen*“ ausgearbeitet worden. Bei der Verbreitung dieser Infektion und angesichts der Tatsache, daß sie noch vielfach verkannt wird, ist die eingehende Darstellung von R. SCHÜTT besonders zu begrüßen und es ist sehr dankenswert, daß P. MÜHLENS sie veranlaßte.

Sodann hat R. FLEISCHMANN „*Die Grundlagen der modernen Goldtherapie*“ übersichtlich zusammengestellt. Über alles, was hier für eine unspezifische Wirkung der Goldtherapie einerseits und für die spezifische andererseits spricht, ist referierend berichtet.

Seit den Ausführungen über „*Bakteriophagie*“ von R. OTTO und H. MUNTER in Band VI unserer „*Ergebnisse*“ ist keine Bearbeitung erschienen. Erhebliche Fortschritte auf diesem Gebiete machten eine Neubearbeitung nötig. Ihr haben sich in dankenswerter Weise L. PESCH und F. RAENTSCH am Hygienischen Institut der Universität Berlin unterzogen. Die eingehende, vorwiegend aus den Originalarbeiten schöpfende Darstellung ermöglicht es dem Leser sich ein eigenes Urteil zu bilden. Sie wird zweifellos für die folgende Zeit maßgebend sein und für spätere Bearbeiter eine gute Grundlage bilden.

Endlich hat CL. SCHILLING aus seiner besonderen Kenntnis der Malaria-infektion heraus eine Darstellung über die „*Immunitätsverhältnisse bei Malaria*“ verfaßt und viele wesentliche Gesichtspunkte niedergelegt.

Wiesbaden, im Januar 1940.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. RONDONI , Professor Dr. P., Protheinsynthese und Wachstum. (Mit 12 Abbildungen)	1
II. SCHÜTT , Dr. R., Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von Professor Dr. P. MÜHLENS	64
III. FLEISCHMANN , Dr. R., Über die Grundlagen der modernen Gold- therapie	125
IV. PESCH , Professor Dr. K. L. und Dr. F. RAENTSCH , Die Bakterio- phagentherapie. (Mit 4 Abbildungen).	194
V. SCHILLING , Professor Dr. Cl., Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) Mit 1 Abbildung	294
Namenverzeichnis	325
Sachverzeichnis	335
Inhalt der Bände 1—23	340

I. Proteinsynthese und Wachstum.

Von

P. RONDONI-Mailand.

(Direktor des Universitätsinstituts für experimentelle Pathologie und des Krebsinstituts zu Mailand.)

Mit 12 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
I. Einführung	1
II. Ungelöste Fragen der Proteinstruktur	2
III. Einige chemische und physikalische Bedingungen des Wachstums	11
IV. Die bei der Proteinsynthese wirkenden enzymatischen Systeme	20
V. Die Beziehungen der Proteinsynthese zur Virusforschung und zu der Antikörperbildung	30
VI. Die Übertragbarkeit der Denaturierungsvorgänge	38
VII. Die energieliefernden Reaktionen des Wachstums	42
VIII. Proteinsynthese und Krebswachstum	52

I. Einführung.

Die vorliegende Abhandlung soll meine vorherige Darstellung (1) ergänzen, ohne jedoch auf Vollständigkeit Anspruch zu erheben. Es handelt sich um einen sehr schwierigen und sehr lückenhaft durchforschten Gegenstand, der vorläufig mehr die Ansammlung von Tatsachen aus verschiedenen Beobachtungsbereichen und von Ansichten oder Arbeitshypothesen, wohl zum Zwecke der Anregung zur weiteren experimentellen Forschung, als eine gewissermaßen abschließende Zusammenfassung erlaubt. Wir haben hier das Grundproblem des Lebens, denn der Aufbau der die lebendigen Substrate zusammensetzenden Stoffe nach bestimmten stets wiederkehrenden Plänen stellt die Haupteigentümlichkeit der lebendigen Wesen, und zwar die Grundlage der Vermehrungs- und Vererbungsvorgänge dar. Auf die Frage der Proteinsynthese dürfte in ganz besonderer Weise ein Spruch von R. A. PETERS anzuwenden sein, der eben die Biochemie so definiert: als jenen Teil der Chemie, den der reine Chemiker „Physiologie“ nennt, und jenen Teil der Physiologie, den der reine Physiologe „Chemie“ nennt; denn biologische und chemische Forschungsrichtungen sind hier besonders verknüpft.

Die Synthese von echten Proteinen ist und bleibt vorläufig eine rein biologische Leistung, die wir nur bis zu einem gewissen Punkte chemisch zu verfolgen vermögen. Bei der Unklarheit, die noch gewisse Fragen des molekularen Baues der Eiweißkörper umhüllt, sind wir sogar größtenteils auf die Erforschung der biologischen Vorgänge, höchstens auf deren Nachahmung durch einfache, manchmal ziemlich grobe und etwas willkürliche Modellversuche angewiesen.

II. Ungelöste Fragen der Proteinstruktur.

Es ist nunmehr nachgewiesen, daß die Eiweißkörper hauptsächlich aus der Kondensation von Aminosäuren bestehen: es handelt sich um mehr oder weniger lange Ketten von Aminosäureresten, die durch die sog. peptidische (säureamid-

artige) Bindung $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{N}- \end{array}$ verknüpft sind und als *Hauptvalenzketten* zu be-

trachten sind (MEYER und MARK). Als das einfachste Modell eines Proteins, dessen Bau gut aufgeklärt worden ist, können wir das *Clupein* (das Protamin des Heringsspermas) erwähnen, das in neuester Zeit von K. FELIX und Mitarbeitern gründlich untersucht wurde: dieser Eiweißkörper stellt im natürlichen Zustande ein Gemisch mehrerer sehr ähnlich zusammengesetzter Komponenten mit verschiedenem Molekulargewicht dar. Das Komponent mit dem höchsten Molekulargewicht (4470) besteht nach FELIX und MAGER aus 22 Molekülen Arginin und 11 Molekülen Monoaminosäuren (davon fallen auf Serin und Alanin je 2, auf Prolin und Oxyprolin zusammen 4, auf Valin bzw. eine ähnliche Aminosäure 3 Moleküle). Von der Carbonylgruppe einer Peptidbindung bis zur Carbonylgruppe der benachbarten gibt es einen Abstand von 3,4 Å. Die übrigen Komponenten aus dem Gemische des natürlichen Clupeins besitzen ein Molekulargewicht, das einen ganzzahligen Bruchteil des höchsten beträgt. Man sieht also, daß dieses einfache Protein selbst aus einem Gemisch längerer und kürzerer Peptidketten besteht; und wir dürfen wohl vermuten, daß schon hier die Zusammensetzung der meisten natürlichen Proteine als reversibel dissoziabile Komponentensysteme im Sinne SÖRENSENs auftaucht. Wenn wir zu den komplexen Proteinen übergehen, dann finden wir viel mehr verwickelte Verhältnisse, die beinahe unübersehbar werden, wenn wir die natürlichen Proteinsysteme der organischen Flüssigkeiten und der Organe in Betracht ziehen. So ist die Frage des Molekulargewichtes der Proteine noch nicht in allen Fällen gelöst: es ist nämlich sehr zweifelhaft, ob die Ultrazentrifugestudien der SVEDBERGSchen Schule wirkliche Molekulargewichte im Sinne der organischen Chemie ergeben, es ist im Gegenteil sehr wahrscheinlich, daß die riesigen Werte, die auf Grund der Sedimentierungskonstanten berechnet werden, eher einen Aggregationszustand kleinerer Moleküle ausdrücken, wobei Nebenvalenzen größtenteils wirksam sein dürften. Die klassischen Arbeiten von SVEDBERG selbst haben wohl die Annahme nahegelegt, daß die meisten Proteine mit großer Leichtigkeit Aggregations- und Desaggregationsvorgängen anheimfallen, so daß, wie FELIX und ganz unabhängig J. M. LUCK meinen, das Molekulargewicht dieser Körperklasse keine konstante Größe ist, sondern unter dem Einfluß verschiedener äußerer Faktoren (p_{H} , Konzentration, Salze usw.) wechselt. Es scheint, eben auf Grund der Arbeiten von SVEDBERG, daß ein Grundkörper vom Molekulargewicht von 17000 oder 2×17000 in den meisten Proteinen existiert, welcher als Bauelement mehrere Male im Moleküle wiederkehren kann, so daß das Molekulargewicht ein ganzzahliges Vielfaches dieses Wertes beträgt.

LUCK hat die Ansicht entwickelt, daß die Organproteine im nativen Zustand aus Aggregaten solcher kleinen Einheiten oder Halbeinheiten (Molekulargewicht 36000 oder 18000) bestehen. Jede Einheit sollte ihre spezifische Aminosäurezusammensetzung besitzen, sie wäre also ein echtes Molekül im Sinne der allgemeinen Chemie. Die Aggregate sollten aus verschiedenen Einheiten bestehen,

und in jedem Organe ebenso wie im Blutserum ganz bestimmte Umfänge haben und so bestimmte molekulare Arten und dimensionale Gruppen bilden. Der Zusatz von Salzen, die Veränderung der aktuellen Reaktion, die einfache Wasserverdünnung könnten einen Zerfall hervorrufen; solche oder andere Faktoren bei weiterer Wirkung könnten neue, von den ursprünglichen verschiedene Aggregate entstehen lassen, die ganz andere Verteilung und Gruppierung der Einheiten aufweisen und den durch Aussalzung und andere künstliche Eingriffe erhaltenen Fraktionen entsprechen.

Es ist nicht unmöglich, daß auch die ursprüngliche, sozusagen natürliche Gruppierung sich wiederherstellt; meistens ist es aber nicht so, wir bekommen eher andere molekulare Arten und dimensionale Gruppen (Abb. 1). Solche Umgruppierung der Bauelemente bei der üblichen Bearbeitung der Blut- und Organproteine würde nach LUCK vielen sonst sehr unklaren Tatsachen gerecht werden (angegebene Umwandlung des Serumalbumins in Globulin usw.).

Was die Zerlegung der größeren Eiweißmoleküle in kleinere Bruchstücke anbelangt, muß man darauf hinweisen, daß einfache stickstoffhaltige Stoffe wie Harnstoff, Acetamid, Formamid, Aminosäuren usw. viele Proteine zu desaggregieren imstande sind. Es seien auch die Angaben von CHERBULIER und DE MANDROT erwähnt, die eine Desaggregation einiger Proteine mit Amiden bei 140—200° vornahmen und bei den Zerlegungsprodukten die ursprüngliche Aminosäurezusammensetzung wiederfanden, also eine dem Gesamtprotein entsprechende Zusammensetzung. Auch komplizierte Verbindungen können in derselben Weise wirken, so z. B. Clupein kann Serumalbumin und Helixhämocyanin spalten (SVEDBERG). Es dürfte vielleicht eine gewisse biologische Bedeutung die Tatsache beanspruchen, daß die Einwirkung einer spaltungsfähigen Verbindung auf einen Eiweißkörper eine gewisse Spezifität aufweisen kann. Eine Aminosäure, die auf ein gewisses Protein stark einwirkt, kann auf ein anderes Protein ohne Wirkung sein und umgekehrt: so wird Serumalbumin durch Arginin + Ammoniumchlorid gespalten, nicht aber Helixhämocyanin, während Lysin + Ammoniumchlorid das letztgenannte Protein zerlegt, nicht aber das erstere. Guanidinchlorid spaltet sehr stark das Helixhämocyanin, aber kaum Serumalbumin (SVEDBERG). Das

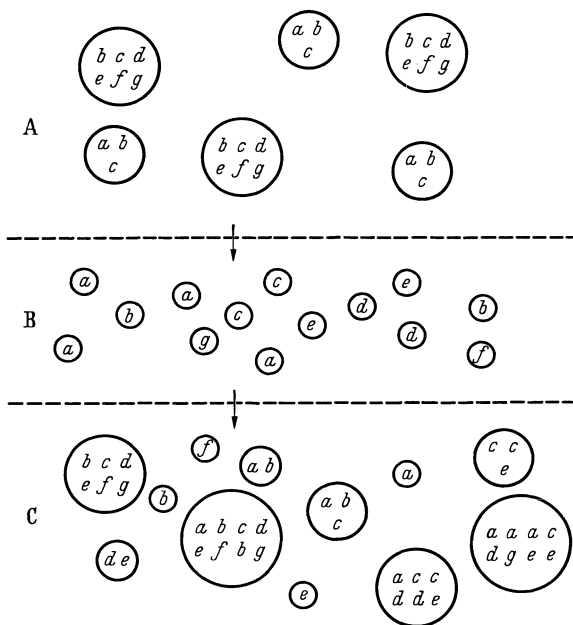


Abb. 1. Umgruppierungen der Eiweiß-Moleküleinheiten. A Ursprüngliches Protein, z. B. 2 dimensionale Gruppen und 2 Molekülarten. B Desaggregation. C Neuagregation: z. B. 5 dimensionale Gruppen und 11 Molekülarten. (Nach LUCK.)

Proteinmolekülgebäude ist also *sehr labil*, seine jeweilige Größe hängt von einer ganzen Reihe von Momenten ab, auch von der Gegenwart gewisser Abbauprodukte der Proteine selbst oder vom Vorhandensein anderer Proteine. Da wir in den Zellen fast niemals eine einzige Eiweißart vorfinden, sondern gewöhnlich *Proteinsysteme*, so dürfen wir annehmen, daß gegenseitige Beeinflussungen auch im Sinne des Aggregationszustandes stattfinden. So fand McFARLANE mit der Ultrazentrifuge, daß das unverdünnte Serum sehr kleine Mengen (20%) des weniger dispersen schwereren Proteins (Globulins) sedimentieren läßt, und daß bei steigender Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung die Mengenverhältnisse der beiden Hauptfraktionen sich den Verhältnissen zwischen Albuminen und Globulinen nähern, die wir bei den üblichen Fraktionierungsverfahren (Aussalzung usw.) finden. Die Sache liegt also so als ob das Albumin (etwa wie Clupein nach den obigen Angaben von SVEDBERG) im nativen Serum das Globulinmolekül in einem Zerlegungszustande erhielt. Für das Verständnis der Abbau- und Umbauvorgänge an den Eiweißkörpern im nativen Gefüge des Protoplasmas haben vielleicht solche Zusammenhänge eine Bedeutung, die nicht unbedeutliche Molekülverkleinerung oder -vergrößerung *ohne enzymatische Eingriffe* zutage fördern.

Welche Kräfte die Bauelemente zusammenhalten, ist noch sehr unklar: SVEDBERG selbst nimmt an, daß bei Proteinen von sehr hohem Molekulargewicht (z. B. bei den Hämocyaninen) die Kräfte der ersten Dissoziationsstufen sehr schwach sind, daß aber mit zunehmender Unterteilung der Molekeln die zusammenhaltenden Kräfte zuzunehmen scheinen. Die Tatsache, daß kleine Verschiebungen der Reaktion und insbesondere die einfache Verdünnung so auffallende Wirkung besitzen, legt die Annahme nahe, daß in der Hauptsache nicht Hauptvalenzbindungen am Werke sind.

Die hier angeführten Beobachtungen scheinen auf eine gemeinsame Aufbauanlage der Proteinmolekeln hinzudeuten; was einen schärferen Ausdruck in der sog. *Anlagetheorie* gefunden hat, die in neuester Zeit von R. J. BLOCK entwickelt worden ist und als eine Wiederbelebung älterer Ansichten zu betrachten ist. BLOCK hat Serumproteine (1, 2, 3), Gehirnproteine (4), Keratine (mit VICKERY) und andere Proteinklassen untersucht und gewisse Regelmäßigkeiten im Gehalt an gewissen Aminosäuren gefunden: insbesondere soll das Verhältnis der basischen Aminosäuren (Histidin, Lysin, Arginin) zueinander für jede Proteinklasse auch bei verschiedenen Tierarten eine konstante Größe darstellen, die bezeichnend ist und das Vorhandensein einer aus basischen Aminosäuren bestehenden, genetisch primären *Anlage* im Moleküle ausdrücken dürfte. So sollten z. B. die Keratine das molekulare Verhältnis 1 Histidin : 4 Lysin : 12 Arginin besitzen. Die natürlichen Proteine (z. B. Serumproteine) bestehen nach BLOCK (1933—34) ebenso wie nach SÖRENSEN aus unstabilen Komponentensystemen in gegenseitigem Gleichgewichte: die einzelnen Systeme können chemisch differieren, ihre Summe weist aber stets eine konstante Aminosäureanlage. Die durch verschiedene physikalisch-chemische Maßnahmen trennbaren Fraktionen sind *interdependente* Systeme, sie entsprechen nicht schon vorgebildeten chemischen Individualitäten, sie stellen eher künstliche, je nach der angewandten Trennungsmethode verschiedene Teilprodukte des ganzen einheitlichen Proteins. Dieser Verfasser spricht also von *Orosin*, um das Serumprotein zu bezeichnen: Albumine und Globuline sind bloß künstliche Produkte. Die Ansicht, daß die

mit den Fraktionierungsmethoden erhaltenen Proteine keine chemische Individualität darstellen, sondern bloß einem komplexen Systeme entrissene Teilstücke sind, wurde vor vielen Jahren von W. B. HARDY vorgebracht und ist insbesondere von SÖRENSEN scharf formuliert worden und von BLOCK wiederum angenommen.

BLOCK, DARROW und CARY behaupten, daß auch das Harneiweiß im Falle der Nephrosen mehr einem einheitlichen Plasmaprotein oder Orosin als der einfachen Albuminfraktion, wie es gewöhnlich angenommen wird, gleicht.

Die Ansicht, daß die Organ- oder Blutproteine komplexe einheitliche Systeme bilden, die schon durch die einfachsten und schonendsten Bearbeitungsmethoden aus einem sehr labilen Gleichgewichtszustande entfernt werden und zur Entstehung der bekannten Fraktionen Veranlassung geben, hat viel für sich. Viel mehr fraglich ist der Begriff eines konstanten basischen Bauelementes für jede Proteingruppe, z. B. Keratine oder Hämoglobine oder Serumproteine, das sozusagen die Bildung des ganzen Proteins um sich herum dirigieren sollte; denn, wie M. BERGMANN und NIEMANN (1) hervorheben, gewisse Skleroproteine können dieselbe basische Anlage und trotzdem ganz verschiedene sonstige Zusammensetzung besitzen. Sicherlich ist eine besondere Würdigung der erwähnten basischen Aminosäuren, die physiologisch eine bedeutsame Rolle spielen, berechtigt; obwohl zwingende Gründe zur Annahme einer eiweißaufbausteuernden Funktion derselben nicht vorliegen.

Wenn wir nun den eigentlichen molekularen Bau der Proteine in Betracht ziehen wollen, finden wir eine ganze Reihe von neuen und interessanten Gesichtspunkten die ebensoviele neue Probleme stellen. Am besten ist der Bau der fibrösen Proteine (Faserproteine) bekannt, die aus Bündeln von Faden- oder Kettenmolekeln oder Hauptvalenzketten bestehen: die Analyse der Röntgeninterferenzspektren hat hier wichtige Feststellungen erlaubt. Auch die polarisationsmikroskopische Untersuchungen, die in neuester Zeit besonders von W. J. SCHMIDT mit großem Eifer angestellt worden sind, haben sehr viel geleistet, um den molekularen Bau des lebendigen Protoplasmas aufzuklären. Man kann für die faserigen Proteine annehmen, daß die Peptidketten (die gerade oder öfter mehr oder weniger gefältelt sind und sogar eine variable Fältelung je nach den mechanischen Bedingungen oder dem funktionellen Zustand bieten können) Bündel bilden, indem die einzelnen Ketten manchmal Querverbindungen durch Seitenketten (wobei Verknüpfungen durch Lactamlaktimisomerie oder Disulfidbrücken oder echte salzartige Bindungen am Werke sind) aufweisen, teilweise aber bloß durch Kohäsionskräfte aneinander haften. Die insbesondere von FREY-WYSSLING entwickelte und von W. J. SCHMIDT angenommene Meinung geht dahin, daß die Fadenmoleküle nicht getrennte Krystallite oder Micellen bilden, die sozusagen in einem Dispersionsmittel schwimmen; sondern ein zusammenhängendes Netzwerk bilden, das als *Micellargerüst* bezeichnet werden darf. Die Biokolloide stellen somit (FREY-WYSSLING) nicht disperse Systeme, sondern *Durchdringungsstrukturen* dar, bei denen sowohl die micellaren Gerüstbalken als auch das intermicellare Imbibitionsmittel je ein zusammenhängendes, kontinuierliches System darstellen. Solche Durchdringungsstrukturen setzen im Vergleich mit den Dispersoiden eine extreme Fadenform der Bausteine voraus. Das stimmt sicherlich für die Skleroproteine und im allgemeinen für die fibrillären Bildungen (auch nichteiweißartige Natur, wie Cellulose) des Organismus.

Nach diesen Forschern aber soll solche Durchdringungsstruktur für das Protoplasma im allgemeinen gelten, welches ebenfalls zusammenhängende Teilchen enthalten würde und deshalb als Gel (nicht als Sol) zu betrachten wäre. Da Plasma schon durch leichten Druck abgetötet wird — sagt W. J. SCHMIDT — muß man annehmen, daß in ihm, auch wo es flüssig und mikroskopisch vollkommen homogen erscheint, ein Feinbau vorhanden ist. Die Balken würden im homogenen Plasma nicht mehr aus Bündeln von Kettenmolekülen, sondern aus einzelnen oder wenigen Molekülfäden bestehen und anstatt eines *Micellargerüstes* wäre ein *Molekulargerüst* vorhanden. Ob solche Auffassung verallgemeinert werden darf, weiß ich nicht. Gewisse an die Unversehrtheit der Strukturen gebundene Funktionen weisen bei den verschiedenen Protoplasmasubstraten eine sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit den mechanischen und sonstigen Einflüssen gegenüber, was wohl im Sinne abweichender Feinbautypen sprechen dürfte. Sicherlich geben viele auch wohl krystallisierbare Proteine keine Röntgeninterferenzerscheinungen und besitzen keine deutliche Faserstruktur. Nicht wenige Proteinmoleküle haben sogar eine ungefähr kugelige Form, wobei die Peptidketten eine extreme Fältelung bis zur eigentlichen Knäuelbildung wahrscheinlich darbieten. Es ist aber jedenfalls keine zufällige Anordnung der Ketten bei den nativen (d. h. nicht denaturierten) Proteinen anzunehmen, sondern eher eine bestimmte Orientierung, die wahrscheinlich auch im Gebiete der einzelnen Moleküle durch das Vorhandensein von *Haftpunkten* erhalten wird: wodurch wohl eine Netzstruktur auch im Falle der kugeligen Proteinmoleküle zustande kommen würde. Diese Ansicht weicht nicht sehr viel von derjenigen von BLOCK¹ ab, der nach Darstellung der eigenen Anlagetheorie, der SÖRENSENSCHEN Begriffe und der bekannten Arbeiten von ASTBURY und Mitarbeitern über die Röntgendiagramme der Faserproteine (Seide, Kollagen, Wolle usw.), die protoplasmatische Proteine im nativen Zustande als *lose geknüpfte Gitterbildungen* betrachtet, die sehr leicht, im Stoffwechsel selbst oder unter dem Einfluß verschiedener Manipulierungen, in kugelige Moleküle (dissoziablen Komplexe) übergehen und weiter, als Endausgang eines echten Denaturierungsprozesses, einer faserigen, mikrokrystallinischen Struktur Entstehung geben. Wir sehen die leichte Entstehung solcher faserigen Strukturen beim Vorgang der Fibrinbildung aus dem Plasmafibrinogen, d. h. aus einem vermutlichen Komponente des einheitlichen Plasmaeiweißes. W. J. SCHMIDT weist auf andere Beispiele rasch erfolgenden Aufbaues von Faserstruktur aus homogenem Protoplasma hin: Bildung der sog. Filopodien, die bei manchen Rhizopoden (Radiolarien, Foraminiferen usw.) stattfindet; Bildung des Kernspindels bei der Mitose: es handelt sich hier um reversible Vorgänge, die bei den im Gefüge des lebenden Protoplasmas eingeschlossenen Eiweißkörpern die Möglichkeit einer umkehrbaren Umwandlung nachweisen: krystallinischer (faseriger) Zustand \rightleftharpoons amorpher (netzartiger) Zustand.

Man darf hier eine ganz kurze Erörterung der Denaturierungsvorgänge einschalten, die eine sozusagen grobe und extreme Nachahmung solcher im lebenden Zustande stattfindenden Umwandlungen darstellen. Nach den Röntgenstudien von ASTBURY, DICKINSON und BAILEY geht eine Freimachung von Peptidketten bei der Denaturierung der Proteine vor sich, und solche entfesselte Ketten werden dann in parallelen Bündeln vereinigt, die die Struktur des sog. β -Keratin

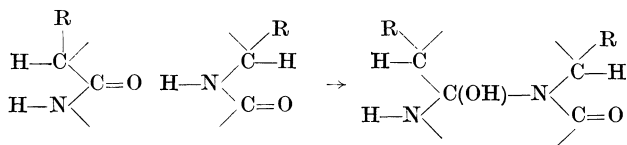
¹ BLOCK: Im Handbuch von L. A. SCHMIDT, S. 324.

(gestreckten Keratins) und ähnlicher faseriger Gebilde wiedergeben. Edestin und andere Samenglobuline, Eialbumin usw., also echte kugelige Proteinmoleküle, können durch Zwischenstufen („Degeneration“) in Fasernsysteme übergehen, die mehr oder weniger deutlich kristallinische Faserdiagramme geben. Jene englischen Forscher sagen, daß Denaturierungsprodukte und faserige Gebilde die zwei *stabilsten* Zustände der Proteine darstellen.

Eine zum Teil ähnliche Meinung über Denaturierung stammt aus MIRSKY und PAULING. Sie betrachten das Molekül des nativen Eiweißes als eine kontinuierliche Peptidkette, welche eine bestimmte, spezifische Fältelungsform aufweist, indem sog. Wasserstoffbindungen („Hydrogenbonds“) zwischen N- und O-Atome benachbarter CONH-Gruppen der aufgewickelten Kette oder zwischen freien Amino- und Carboxylgruppen von Seitenketten bestehen. Die denaturierenden Eingriffe (Hitze, Alkohol, Harnstoff) brechen mehrere dieser Bindungen und heben die spezifische („uniquely defined“) Gestaltung des Knäuels auf: das Molekül ist frei eine beliebige unter mehreren möglichen Gestaltungen zu nehmen, hat deshalb an Spezifität (wohl auch im serologischen Sinne) verloren und kann große Aggregate mit benachbarten ebenso veränderten Molekülen bilden (Ausflockung), indem neue *zufällige* Bindungen (es sollten Wasserstoffbindungen sein) zwischen solchen freigemachten Ketten entstehen können. Die Denaturierung geht mit einer Zunahme der Entropie des Moleküls einher, d. h. mit einem Zuwachs des Zufälligkeitsgrades des Systems. Wir hätten also grundsätzlich mit einer Entfaltung der früher gefältelten Ketten zu tun, die nunmehr auch einer Parallelisierung mit Bildung von Krystalliten und Fibrillen im Sinne ASTBURYs anheimfallen dürften. Eine sehr ähnliche Meinung hat BRAGG entwickelt. Es ist kein Gegensatz darin zu sehen, daß einerseits die Denaturierung als eine Annäherung an den kristallinischen Zustand betrachtet wird, andererseits als Verlust einer bestimmten Konfiguration und Erwerbung einer Kettenbewegungsfreiheit aufgefaßt wird; denn es ist ganz natürlich, daß die entfesselten Ketten sich zu Bündeln vereinigen, dem Vorwiegen der intermolekularen Kräfte entsprechend, nachdem eine spezifische Fältelung oder Zusammenrollung aufgehoben worden ist. Es ist eben *diese* die Grundtatsache die, wie BERNAL ganz richtig sagt, heutzutage noch unklar bleibt und eine weitere Forschungsarbeit, insbesondere nach vervollkommenen Röntgenmethoden, erheischt: die genaue Art und Weise der Fältelung und Aufwicklung der Peptidketten in den nicht faserigen und nicht denaturierten Proteinen, d. h. in den labilen Proteinmolekülen des lebenden Protoplasmas. Dieser Forschung stehen viele Schwierigkeiten im Wege: unter anderen die große Labilität und die gegenseitigen Beeinflussungen der Moleküle im Verbands des Protoplasmas. Die Proteinmoleküle sind veränderliche Gebilde, mit stark geladenen Zentren, in einem schwankenden Gleichgewichte und üben wohl auch eine Art *Kannibalismus* aufeinander (ASTBURY, DICKINSON und BAILEY) aus, mit Neigung zur raschen gegenseitigen Denaturierung.

Eine genauere Vorstellung über die innere Struktur der Proteinmoleküle hat WRINCH auf Grund topographisch-geometrischer Überlegungen zu geben versucht. Diese Vorstellung besteht hauptsächlich in der Annahme, daß das Proteinmolekül aus cyclischen Komplexen besteht; was andere Forscher schon früher, von verschiedenen Beobachtungen und Überlegungen ausgehend, vermutet hatten (es sei insbesondere auf die Stellungnahme von FODOR hingewiesen).

WRINCH (dessen Theorie auch von D. JORDAN LLOYD in klarer und elementarer Form resümiert worden ist) hat gewisse Ansichten von ASTBURY über Kettenfältelung (z. B. im natürlichen, nicht gestreckten Haar: sog. α -Keratin) und anderen Forschern weiter entwickelt. Er nimmt an, daß die lange Peptidkette zu Sechseringen zusammengerollt ist, und daß all die resultierenden Sechsecke auf einem Plan liegen, so daß eine Art Rost gebildet wird. Die Kette kann dabei offen oder an den Endgruppen geschlossen (wie bei dem Diketopiperazinringe) sein; die Haupteigentümlichkeit bleibt stets die Bildung von mehrfachen exagonalen Ösen, die *Cyclole* heißen und die mit einer Nummer versehen werden, welche die Zahl der beteiligten Aminosäurereste ausdrückt. Das Grundglied der Cyclolreihe ist ein Cyclol-6, welches 6 Aminosäurereste enthält und aus 4 Sechseringen besteht (Abb. 2): von solchen Ringen sind 3 Diketopiperazinringen ähnlich, da sie 2 Aminosäurereste enthalten; sie besitzen am äußeren Rand eine Peptidbindung; sie sind innerlich durch eine Bindungsart geschlossen, die auf Grund einer Lactam-lactim-isomerie möglich ist, d. h. durch Überführung des H-Atoms einer NH-Gruppe zum Sauerstoffe der CO-Gruppe einer benachbarten Peptidbindung:



Der zentrale Sechsering eines Cyclols-6 wird bloß durch drei Peptidbindungen hergestellt. Es gibt Cyclole-18, Cyclole-42 usw., und es gibt wohl auch Polymere derselben Cyclole (Abb. 2); so daß sehr breite, gitterartige, einschichtige Gebilde entstehen, die die Dicke eines Aminosäurerestes betragen. Nun, da alle natürlichen Aminosäuren der gleichen sterischen 1-Reihe angehören, d. h. dieselbe Raumlagerung der atomischen Massen um das asymmetrische C-Atom herum besitzen, sollen alle Seitenketten (R, an solchem Atom gebunden) auf einer Seite der exagonalen Ringsysteme liegen. Das elementare Cyclolgebäude soll also eine Vorderseite mit spezifischer Struktur besitzen, die auf die Natur und Verteilung der verschiedenen Seitenketten (R) zurückzuführen ist, und eine Hinterseite, die bei allen Proteinen dieselbe einfache Struktur haben sollte, aus den Hauptketten mit einigen Hydroxylgruppen bestehend.

Mehrere elementare Schichten können aufeinanderliegen, entweder durch die Vorderseite oder durch die Hinterseite zusammenhaftend. Nach WRINCH kann eine Schicht sich auch schief zu einer anderen ordnen. Damit könnten dreidimensionale Gebilde entstehen, die der ungefähr spheroidalen Form vieler Proteinmoleküle entsprechen würden. Eigentlich sprechen diese Forscher (s. auch bei TISELIUS) manchmal von käfigartigen Gebäuden, die Wasser eingeschlossen enthalten sollten und von einer Art *Kitt* zusammengehalten werden, welcher durch Kohlehydrate, Lipide usw. dargestellt wäre.

Die Cycloltheorie ist mehreren kritischen Überlegungen unterworfen worden: BERGMANN und NIEMANN (1) betrachten sie als mit den bekannten Tatsachen der Enzymchemie und der klassischen Eiweißchemie unvereinbar. Es gibt wohl Gebilde (*Folien* nach W. J. SCHMIDT: gewisse mikroskopisch homogene Membrane), die durch Parallelisierung von Fadenmolekeln *nach einer Fläche*

gekennzeichnet sind, von einer regelmäßigen Sechseckenbildung und von einer *universonellen, lamellären* und *buchartigen Struktur* kann aber nicht im allgemeinen die Rede sein.

Man darf endlich so den Zustand der Kenntnisse über das äußere Bild eines gewöhnlichen kugeligen Proteinmoleküls (BERNAL) zusammenfassen: sphäroidale

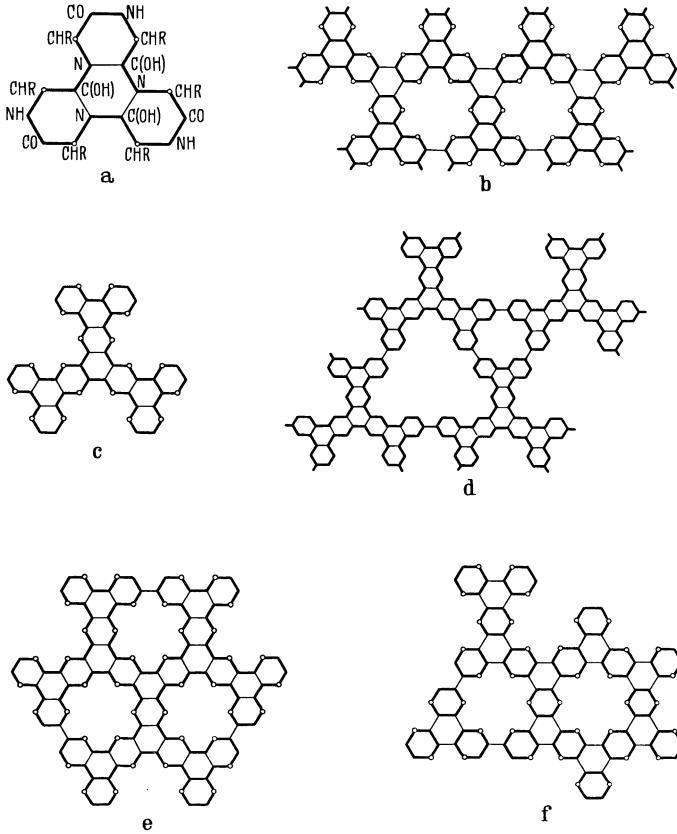
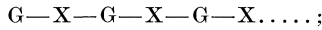


Abb. 2. Gitterstruktur nach WRINCH (Cycloltheorie).
 a Cyclol-6; c Cyclol-18; e Cyclol-42; b und d stellen Polymerisationsprodukte aus den entsprechenden Cyclol-6 und Cyclol-18 dar; f ein Diketopiperazinringssystem. (Aus D. J. LLOYD.)

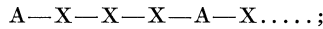
Körper mit einem Durchmesser von 30—100 Å, mit polaren (hydrophilen) Gruppen bedeckt, die positive und negative elektrische Ladungen besitzen und ionische Atmosphäre um sich herum tragen. Man darf aber nicht allzusehr verallgemeinern und man muß sogar anerkennen, daß auch kristallinische oder parakristallinische Strukturen mit starken spezifischen Funktionen zusammenhängen können: es sei z. B. an die Virusproteine hingewiesen, die als langgestreckte Krystalle erhalten werden können und trotzdem noch eine ausgesprochene krankheitsmachende Wirkung besitzen.

Wenn wir zur Aminosäurezusammensetzung der Proteine übergehen, finden wir ebenfalls neben den nunmehr feststehenden Tatsachen eine Fülle von ungelösten Fragen.

Wir verdanken M. BERGMANN und Mitarbeitern eine klare und vielen Tatsachen entsprechende Vorstellung über die Anordnung der Aminosäurereste in den Hauptvalenzketten. BERGMANN und NIEMANN auf Grund der Untersuchungen über Blutfibrin (2), über Hämoglobin, Eialbumin, Gelatine (3), über Seidenfibroin (4), gelangen zur Auffassung, daß die einzelnen Aminosäuren den langen Polypeptidketten entlang eine *Periodizität* aufweisen: jeder Aminosäurerest soll mit einer gegebenen *Frequenz*, d. h. in bestimmten Abständen, in der Kette wiederkehren. So z. B. im Seidenfibroin (4, 5) ist jeder Glycinrest durch einen verschiedenen Aminosäurerest vom folgenden Glycinrest getrennt:



jeder Alaninrest soll durch 3 andersartige Reste vom folgenden getrennt werden:



die Tyrosinreste kehren nach 15 Gliedern wieder usw. Die Kette erlangt dabei eine für jedes Protein wohldefinierte Struktur, welche einem stöchiometrischen Gesetze gehorcht, indem Gesamtzahl der Aminosäurereste (N_t), Zahl der einzelnen Aminosäurereste (N_i) und Frequenz derselben ($F_i = \frac{N_t}{N_i}$) die Individualität des Proteinmoleküles bestimmen. Eine Reihe von Formeln dürften nach diesen Forschern angestellt werden und die tatsächlichen Verhältnisse ausdrücken; so z. B. für jedes Protein $N_t = 2^n \times 3^m$, wobei n und m positive Ganzzahlen sind. Für einige einfache Proteine bekommt man $N_t = 2^5 \times 3^2 = 288$ (oder ein Vielfaches davon); d. h. sollten im Moleküle 288 Aminosäurereste enthalten sein, was bei einem Durchschnittsmolekulargewicht von 120 für jeden Rest, eben das Molekulargewicht (34560) der früheren SVEDBERGSchen Einheit ergibt. Solche genaue mathematische Verhältnisse dürfen allerdings nicht allzu streng angewandt werden, da zu viele Unsicherheiten in der inneren Struktur dieser Riesenmoleküle noch herrschen. BERNAL sagt in sehr vorsichtiger Weise, daß die Anschauung, daß eine SVEDBERGSche Einheit 288 Aminosäurereste enthält, bloß eine begeisterte Vermutung darstellt. Das Periodizitätsprinzip aber scheint mir sehr geeignet, das Verständnis der synthetischen Vorgänge zu erleichtern; ebenso wie gewisse Tatsachen aus der Immunitätslehre zu erklären. Es besagt, daß den Peptidketten entlang gewisse Knoten mit bestimmter Reihenfolge der Aminosäuren zustande kommen sollen, und es sind wahrscheinlich solche konfiguratив hochspezifische, sicherlich mehrfache Strecken der Ketten, die die serologische und biochemische Individualität der Proteine ausmachen (so die Artspezifität nach MARRACK). Proteine, denen eine fein abgestimmte Spezifität erteilt worden ist, sind bekanntlich die Antikörperglobuline, d. h. die Plasmapglobuline die mit in Beziehung auf determinante Gruppen der Antigene hochspezifischen Rezeptorenstellen versehen worden sind. Nun scheinen die Rezeptorenstellen eben nicht durch einen kleinen Bezirk des Moleküls dargestellt zu sein, wie etwa eine prosthetische Gruppe, sondern eher durch die Natur und Raumverteilung von mehreren Molekülbestandteilen, die einen ziemlich breiten Bezirk auf der Moleküloberfläche einnehmen. So wird eben von MARRACK die von ihm und DANIELLY gemachte Beobachtung erklärt, wonach das gegen das Polysaccharid des Typus II-Diplococcus gerichtete Antikörperprotein, als monomolekulare Schicht auf Wasser ausgebreitet, mit dem Antigen (Polysaccharid) nicht mehr zu reagieren vermag: die durch die Ausbreitung auf der Oberfläche Wasser—Luft entfalteten Ketten verlieren die normalen

Zusammenhänge und die normale Raumlagerung, die spezifischen Atomgruppierungen werden deshalb entfernt und in Unordnung gebracht und können nicht mehr mit den determinanten Gruppen des Antigens zusammenpassen. Die Antigen-Antikörperreaktionen spielen sich an der Oberfläche des großen Molekülgebäudes ab und können sehr gut dazu dienen, eine Einsicht in die Verteilung polarer, aktiver Gruppen an solcher Oberfläche zu gestatten. Alle Denaturierungsvorgänge, die einen Umbau des Moleküls bedeuten, mit Hervortreten früher tiefsitzender Gruppen (z. B. SH-Gruppen) und mit Freimachung von Ketten aus bestimmten gegenseitigen Einstellungen, bringen einen Verlust an spezifischen Funktionen mit sich. Es ist aber wohl möglich, daß gewisse Umbauvorgänge, die z. B. besondere Bezirke des Moleküls betreffen oder gewisse funktionelle Gruppen umlegen, auch die Entstehung von neuartigen Funktionen veranlassen. Wir studieren im allgemeinen nur grobe Denaturierungsvorgänge, die sozusagen den Tod des lebendigen Eiweißes bedeuten. Es soll aber auch die Möglichkeit viel feinerer Umbauvorgänge zugegeben werden, welche durch Zwischenstufen mit den bekannten, echten, meistens irreversiblen Denaturierungsarten verbunden sind und aus dem normalen Proteinmolekül ein *pathologisches* machen, manchmal mit neuen funktionellen Anlagen ausgestattet.

III. Einige chemische und physikalische Bedingungen des Wachstums.

Die synthetischen Vorgänge sind besonders beim normalen und pathologischen Wachstum am Werke: *Kein Wachstum ohne Synthese der komplexen Protoplasmabestandteile* und insbesondere der Eiweißkörper, die als Träger und Vermittler vieler, manchmal einfach gebauten Wirkstoffe dienen und in wechselndem Zusammenhang mit Lipiden und Kohlehydraten die Riesenmoleküle oder besser, nach neuesten Ansichten (W. J. SCHMIDT), das Molekulargerüst des lebenden Protoplasmas bilden. Die Physiologie und die Pathologie des Wachstums können also viel zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge beitragen.

In jedem Falle, beim Aufbau- wie beim Erhaltungsstoffwechsel, geschieht die Synthese nach einem bestimmten Bauplan, in der Weise, daß die Organismen ihre Art-, Gewebe- und Organspezifität, manchmal auch eine feinere individuelle Spezifität aufbewahren, trotz den mit dem Leben einhergehenden Abnützungsvorgängen.

Der fein auswählende Charakter der synthetischen Vorgänge scheint wohl auch beim pathologischen Wachstum erhalten zu bleiben, so beim Geschwulstwachstum, wo die bekannten, serologisch nachweisbaren Gruppendifferenzierungen der Gewebe im Sinne der individuellen Blutgruppen, trotz dem histologischen Differenzierungsverlust, manchmal nicht erloschen werden, wenn auch in einigen Fällen eine neue serologische Tumorspezifität auftaucht.

Solche serologische Tumorspezifität scheint nach einer Reihe von Arbeiten (insbesondere aus der SACHSSchen Schule), auf die ich hier nicht eingehen darf, mehr die lipidalen Bestandteile zu betreffen; es muß aber darauf hingewiesen werden, daß eine Spezifität von Eiweißbestandteilen (Globulinen) schon von WITEBSKY bei Geschwülsten erkannt wurde. Diese Hinweise auf das Vorhandensein spezifischer, serologisch faßbarer Strukturen bei Tumoren dürfen vielleicht

mit den neuesten zwar bestätigungsbedürftigen Beobachtungen von KÖGL und ERXLEBEN über sterische Eigentümlichkeiten der Tumorproteine in Zusammenhang gebracht werden.

Das Wachstum besteht also in einer durch besondere gestaltende Kräfte gesteuerten Synthese, wobei eben *die schon vorhandenen Organ- und Gewebestrukturen als Vorbild dienen sollen*. Dagegen bei einer Art Wachstum, und zwar beim mit Differenzierung verbundenen Embryonalwachstum (*Entwicklung*) hat es den Anschein als ob als Vorbilder dienende Strukturen nicht beständen, denn die verschiedenen Organ- und Gewebeanlagen, sowohl im morphologischen wie im chemischen Sinne, entstehen nacheinander, nach einem allmählich zur Entfaltung kommenden Plane. Hier auch sind aber materielle Gebilde, die vorbestimmend wirken: die *Vererbungs-faktoren* oder *Gene*, die in den Kernchromosomen eingeschlossen sind, sich bei jeder Zellteilung durch einen mit dem Kopieren von J. B. S. HALDANE verglichenen Vorgang reproduzieren und Aufbau und Umbau beherrschen. Nach den neuesten Darstellungen über die Chemie und den Feinbau der Chromosomen (A. KÜHN, W. J. SCHMIDT, BARIGOZZI) nimmt ein Gen in den Chromosomen einen Raum ein, der in die Größenordnung großer organischer Moleküle fällt. Die Gene sind also physikalisch-chemische Einheiten, die zwei Grundeigenschaften besitzen:

1. die schon erwähnte Vermehrungsfähigkeit (Selbstverpflanzung durch Zweiteilung, die auch gewissen cytoplasmatischen Gebilden eigen ist, woraus die Möglichkeit der sog. cytoplasmatischen Vererbung entsteht);

2. die Teilnahme an den synthetischen Stoffwechselvorgängen. Diese Teilnahme geschieht manchmal durch die Bildung von Wirkstoffen, die ins Blut übergehen und andere Zellen zu bestimmten Reaktionen veranlassen: also eine Art hormonaler Beeinflussung, wie sie im Falle der Mehlmotte *Ephestia* glänzend nachgewiesen wurde.

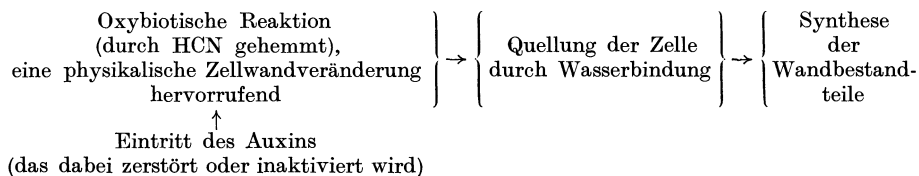
„Bei einer Mutationsrasse dieser Schmetterlingsart“ — wie A. KÜHN in klarer Weise ausführt — „sind die Augen der Falter rot, anstatt wie bei der Wildform schwarz; die Raupenaugen sind viel schwächer pigmentiert; die Raupenhaut ist farblos, anstatt wie bei der Wildform rötlich; die Hoden sind farblos anstatt braunviolett. Diese Rassenunterschiede beruhen auf einem Unterschied in einem einzelnen, vielseitig sich auswirkenden Gen: A bei der Wildform (dominant), a bei der Mutationsrasse. Das Gen A braucht aber nicht in den Zellen selbst vorhanden zu sein, welche die genannten Pigmentierungsmerkmale ausbilden, sondern es kann durch einen Wirkstoff auf dem Blutwege die Merkmalsausbildung veranlassen. Setzt man einer Raupe der rotäugigen aa-Rasse eine Hoden-Eierstock- oder Gehirnanlage der schwarzäugigen AA-Rasse ein, so werden in der Puppe die Falteraugen schwarz ausgefärbt. Wird das Einsetzen einer Hodenanlage mit dem Gen A schon in eine junge Raupe vorgenommen, so werden auch die Raupenaugen des Wirts schon dunkler pigmentiert und seine Haut wird ausgefärbt. Es ist auch gelungen, mit Alkohol- oder Acetonauszügen aus Geweben von A-Tieren die Ausfärbung der Augen in aa-Puppen zu erzielen (BECKER, 1937). Auch bei der Taufliege *Drosophila* sind neuerdings durch Transplantations- und Extraktionsversuche Gene aufgefunden worden, die durch Wirkstoffe die Augenfarben beeinflussen.“

Wir hätten also in diesem besonderen Falle mit einem Wirkstoff zu tun, welcher sich von den Chromosomen löst und in entfernten Zellen gewisse synthetische Vorgänge (Pigmentsynthese) zu lenken vermag. Solcher Stoff wäre alkohol- und acetonlöslich und (nach Kreuzversuchen auf *Ephestia-Drosophila*) nicht artspezifisch: es kann sich um apolare Gruppen aus den Seitenketten der spezifischen Chromosomenproteine handeln.

HALDANE möchte der Hypothese Ausdruck geben, daß die unter Einwirkung der Gene in den Zellen gebildeten Stoffe (z. B. die vererbaren Blutkörperchenantigene) die von der Chromosomensubstanz losgelösten Gene selbst darstellen; nun könnte man auch die Freimachung von gewissen funktionellen Gruppen annehmen, die dann in gewisse chemische Reaktionen in den Zellen eingreifen. Wahrscheinlich sind mehrere Beeinflussungsmechanismen am Werke. Wie auch immer haben wir in den noch größtenteils rätselhaften Genen die wunderbaren richtunggebenden Agenzien der synthetischen Vorgänge beim mit Differenzierung verbundenen Wachstum. Man muß HALDANE beipflichten, wenn er, auf Grund der Arbeiten von ROSE SCOTT-MONCRIEFF über die die Blumenfarbstoffe beeinflussenden Gene und nach einer Übersicht der bisherigen chemischen Forschung auf dem Gebiete der Genetik, sagt, daß das ganze Problem der Synthese beinahe ein unbebautes Feld darstellt und daß die Genetik wenigstens das Verdienst hat, die Frage in der schärfsten Form gestellt zu haben.

Mit dem Satze „kein Wachstum ohne Synthese“ steht ein Spezialfall nicht in Widerspruch: das sog. *Streckungswachstum* der Pflanzenzellen (cells elongation), das bekanntlich durch die nunmehr gründlich erforschten *Auxine* gesteuert wird. Tatsächlich haben wir hier wahrscheinlich mit einer zuerst rein physikalischen Veränderung der Zellwände, die weicher und dehnbarer werden, zu tun (HEYN, SÖDING), mit darauffolgender Streckung der Zelle unter dem Einfluß osmotischer Kräfte. Nach RUGE wird der Quellungsgrad einer bestimmten Intermicellarsubstanz der Membran (*Quellkörper*, ein Polysaccharid, eine Mittelstellung zwischen Pektinen und Celluloseschleimen einnehmend) erhöht. Die primäre Wandveränderung ist als eine Art Lockerung der molekularen Kräfte aufzufassen, welche durch eine unbekannte Reaktion hervorgerufen wird. In diese Reaktion greift der hormonale Stoff der Auxingruppe, der dabei verschwindet, ein. Die Reaktion beansprucht nach BONNER das Vorhandensein von Sauerstoff und wird von Cyanwasserstoff gehemmt: es handelt sich also um eine indirekte Reaktion, von Auxin katalytisch beeinflusst und mit den Atmungsvorgängen in irgendeiner Weise verkettet. Wir wollen schon *jetzt die Teilnahme der Oxydationsvorgänge an dieser eigenartigen Wachstumsform* hervorheben, die vor allem eine physikalische Wandveränderung darstellt, woran aber sekundär wohl auch synthetische Reaktionen sich anschließen: Cellulose, Pektine, Eiweiß werden aufgebaut und verdicken die Zellenwand. THIMANN und BONNER haben nämlich berechnet, daß für jedes Auxinmolekül, das in die Haferkoleoptile (d. h. ins typische Auxinsubstrat im sog. Avenatest) eintritt, ungefähr 300 000 Glucosereste als Cellulose in den Zellenwänden abgelagert werden.

Die Synthese *folgt* hier einem physikalischen Vorgang in einer mit der Atmung zusammenhängenden Weise, nach folgendem für unsere späteren Ausführungen nicht unwesentlichen Schema:



Nun scheinen physikalische, sogar rein mechanische Vorgänge auch für das embryonale Wachstum und vielleicht für jede Art Wachstum eine Bedeutung

zu besitzen, indem sie den Synthesen vorangehen und solche lokalisieren oder unterstützen. NEEDHAM (1) hat mit Recht gesagt, daß die Physik der Proteinkristalle in der Embryologie ebenso wichtig wie in der Muskelphysiologie werden kann, eben mit Hinweis auf die Bedeutung der orientierenden Kräfte der kolloidalen Micellen. Schon bei der Befruchtung haben wir Andeutungen von physikalischen Veränderungen, die den Boden für die weiteren Teilungs- und Differenzierungsvorgänge vorbereiten; so hat MIRSKY die kolloidale Zustandsveränderung, die der Befruchtung des Seeigeleies folgt, besonders eingehend studiert: 12% der Eiproteine gerinnen dabei und werden unlöslich durch eine Art Denaturierungsvorgang, welcher der Muskeleiweißveränderung bei der Zuckung und bei der Starre ähnlich ist und mit Wasserverlust einhergeht. Das Ooplasma weist eine Zunahme an Festigkeit und Elastizität auf. Wahrscheinlich kommt eine faserige Umwandlung zustande mit Bildung eines dichten Peptidkettennetzes, welches eine Unterlage und ein Gerüst („skeleton framework“) für die feinen Differenzierungsvorgänge im Ooplasma bietet.

Es ist ein allgemeines Gesetz, daß überall, wo Aufbauvorgänge stattfinden müssen oder feine Differenzierungen geschaffen und aufbewahrt werden müssen, Stütz- und Gerüstvorrichtungen vorhanden sind oder zur richtigen Zeit ausgebildet werden.

Im Kerne ist eine solche Stütz- und Gerüstfunktion den Nucleinsäuren zuzuschreiben.

Wir wissen ja, daß das mit den gewöhnlichen basischen Farbstoffen der Histologie färbbare Chromatin die Gene enthält, und wir kennen sogar die Anordnung solcher Vererbungsfaktoren in den Chromosomen während der Zellteilung. Nun ist der färbbare Stoff eben Nucleinsäure, d. h. eine Gruppe von relativ einfach gebauten Verbindungen, die in der ganzen organisierten Welt denselben strukturellen Typus besitzen und keinen großen Spielraum für die ungeheure Verschiedenartigkeit der Organismen und der in den Genen eingepprägten Charaktere zulassen. Diese färbbare Substanz kann also nicht die Gene selbst darstellen (ELLENHORN u. a.); sondern eher eine Hülle oder einen Trägerstoff der Gene (A. KÜHN) bilden. Nach HEITZ könnte auch histochemisch ein Euchromatin, das die gepackten Gene enthält, vom genleeren und genetisch inaktiven Heterochromatin unterschieden werden. Das Heterochromatin würde aus größeren, sozusagen kondensierten Körnern bestehen. Diese Unterscheidung, die sich auf die gewöhnlichen Mitosechromosomen bezieht, schien an Bedeutung verloren zu haben als die Riesenchromosomen der Speicheldrüsen bei *Drosophila* und anderen Zweiflüglern entdeckt wurden und dort durch CASPERSSON und Mitarbeitern die Gliederung der Chromosomen und die Raumlokalisierung der Nucleinsäuren ebenso wie der wahrscheinlich das Erbgut darstellenden Proteine sehr fein untersucht werden konnten. CASPERSSON, auf die starke Lichtabsorption des Pyrimidinringes mit seinen konjugierten Doppelbindungen bei einer Wellenlänge von 2600 Å fußend, wodurch eine photometrische Untersuchung (Messung der Absorption im Ultraviolettmikroskop) der Verteilung der einen hohen Prozentsatz von Pyrimidinkörpern enthaltenden Nucleinsäuren ermöglicht wird, hat den Gehalt der Zellenbestandteile an Nucleinsäuren bestimmt. Um diese Absorptionsmessungen durch eine rein chemische Methode zu ergänzen und die Verteilung der Eiweißkomponenten zu ergründen, wurden Digestionsversuche mit bestimmten, schon früher vom

Verf. mit E. und H. HAMMARSTEN ausgearbeiteten Trypsinpräparaten ausgeführt, welche Lanthanionen enthalten und deshalb wohl Eiweiß verdauen, jedoch gleichzeitig Nucleinsäure als unlösliches Lanthansalz fällen. Nun bestehen die erwähnten kolossalen Chromosomen der Speicheldrüsen der Diptera nach solchen Studien abwechselnd aus an Nucleinsäuren reichen Querscheiben (wobei die Nucleinsäure wahrscheinlich mit Eiweiß als Nucleoproteid verbunden ist) und aus nur Eiweiß ohne Nucleinsäure enthaltenden Querscheiben. Die nur aus Protein bestehenden Scheiben können durch Trypsin aufgelöst werden, so daß die nucleinsäurehaltigen Scheiben frei bleiben und sogar weiter zerteilt werden können. Die mit anderen Methoden ausgeführten Untersuchungen (Dunkelfeldbeobachtungen von GUARESCHI, polarisationsoptische Untersuchungen von W. J. SCHMIDT und von GUARESCHI; viele Untersuchungen mit der FEULGENschen Reaktion) am selben und an anderem passenden Material stimmen im Grunde mit diesen Ergebnissen überein und weisen in den Chromosomen eine Abwechslung von nucleinsäurehaltigen (Chromomeren) und von nucleinsäurearmen- oder leeren Bezirken. Auch die *Spodogramme* (Aschenbilder) der Riesenchromosomen zeigen eine Abwechslung von aschenreichen und aschenarmen Gebieten, also eine starke strukturelle Differenzierung dem Chromosomenfaden entlang, mit verschiedenem Phosphorgehalt der Aschen (BARIGOZZI [2]).

Eine von mehreren amerikanischen Forschern durchgeführte Analyse hat die Annahme nahegelegt, daß die färbbaren, an Nucleoproteiden reichen Scheiben wohl die Gene enthalten (s. bei A. KÜHN); von den Bestandteilen der Nucleoproteide aber kann nur das Eiweiß mit seinem komplizierten Bau und mit seinen ausgedehnten Spezifitätsmöglichkeiten und nicht die Nucleinsäure selbst den feinen Differenzierungen der vererbaren Eigenschaften gerecht werden und die Gene darstellen. Übrigens ist eine genaue Lokalisierung der Gene noch nicht immer möglich; ebensowenig ist die Beziehung des sog. Heterochromatins zum Genom endgültig festgestellt. Nach SCHULTZ und CASPERSSON ist das gewöhnlich als genleere betrachtete Heterochromatin eine mächtige Zentralstelle für die Nucleinsäuresynthese, und solche Synthese ist von grundlegender Bedeutung für die Genvermehrung. Diese Forscher nehmen keinen Anstand zu sagen, daß die Synthese von Nucleinsäure die selbstfortpflanzenden Proteinmoleküle charakterisiert, wie es eben die Gene sind (s. Abschnitt V, S. 32). Die Bedeutung der Nucleinsäure bei der Zellteilung ist jedenfalls durch die schon erwähnten Untersuchungen von CASPERSSON nachgewiesen; während der Vorbereitung zur Zellteilung nimmt der Nucleinsäuregehalt der Kerne zu, um dann, wenn die Teilung abgeschlossen ist, sich wieder zu verringern. Die Anreicherung des Kernes an Nucleinsäure vor und während der Mitose wurde auch von KELLEY durch eine differentielle Färbung bei verschiedenem p_H nachgewiesen, was LUONE bestätigen konnte. Es scheint also, daß für das Zustandekommen einer Mitose eine bestimmte Menge von Nucleinsäure nötig ist. Mit W. J. SCHMIDT darf man annehmen, daß die Chromosomen aus Bündeln von Fadenmolekülen bestehen, die teilweise durch die Polypeptidketten, teilweise durch die Polynucleotide dargestellt sind. Die Chromosomen der mitotischen Metaphase erscheinen mikroskopisch nach geeigneter Behandlung als gleichmäßig schraubig erscheinende Gebilde (Einzelheiten bei H. BAUER). Es ist wahrscheinlich, daß tatsächlich in gewissen Stadien der Teilung *Spiralisierung* der Ketten entstehen, vielleicht zum Zwecke der Erzeugung gewisser Spannungszustände.

Da nach röntgenographischer Untersuchung von Nucleinsäurefilmen das Molekül eine Diffraktionsperiode (Längsperiode) von 3,34 Å besitzt, verursacht durch die aneinandergereihten Mononucleotide, so stimmt die Diffraktionsperiode der Nucleinsäure (Thymonucleinsäure) fast genau mit der einer völlig gestreckten Polypeptidkette (für β -Keratin, d. h. für das gedehnte Haar, 3,38 Å) überein. Die zwei Typen der zu Bündeln vereinigten Fadenmoleküle können also räumlich sehr gut zusammenpassen. Es ist anzunehmen, daß die Phosphorsäurereste

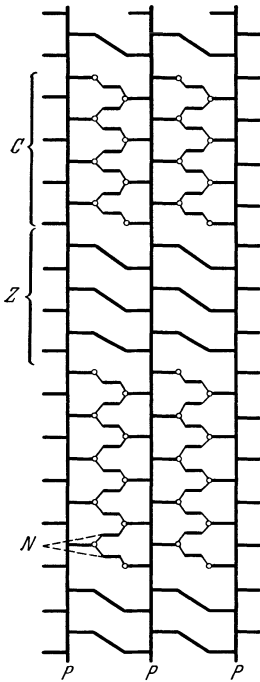


Abb. 3.
Feinbau eines Chromosoms nach W. J. SCHMIDT.
P Proteinmolekül, N Polynucleotidmolekül, C ein Chromomer (nucleinsäurehaltiges Stück), Z nucleinsäurefreies Zwischenstück.

der Nucleotide mit basischen Gruppen der Proteinmoleküle salzartig gebunden sind. Die aus der schönen Abhandlung von W. J. SCHMIDT entnommene Abb. 3 gibt den Feinbau der Chromosomen wieder nach solchen, zwar noch etwas Provisorisches enthaltenden Anschauungen.

Nach diesem Forscher würde die Nucleinsäure hauptsächlich dazu dienen, eine Hilfe bei der Teilung der Chromosomen zu leisten, vielleicht derart, daß sie die Proteinketten zu maximaler Streckung bringen und so die Längsspaltung erleichtern kann. Es ist aber zu diskutieren, ob die Nucleinsäure nur eine zwar unleugbare rein mechanische Funktion besitzt. Vielleicht hat die Tatsache der konstanten Gegenwart solcher prosthetischen Gruppe an den Orten des Proteinaufbaues oder -umbaus eine tiefere Bedeutung; ich möchte insbesondere auf die stickstoffhaltigen Basen der Nucleinsäure das Augenmerk richten.

Tatsächlich kennen wir heute eine Reihe von Purin-Pyrimidin- und Pyridinabkömmlingen, die eine nucleotidartige Verbindung mit Phosphorsäure und mit einem Zucker eingehen, d. h. am Aufbau eines Nucleinsäuremoleküls teilnehmen, welches als Co-Zymase bei gewissen enzymatischen Systemen auftritt, so die Co-Dehydrogenasen I und II, die Nucleotide sind, welche Adenin und Nicotinsäureamid als Basen enthalten, und mit einem Trägerprotein das Gärungsenzym Zymase und das glykolytische Muskelferment bilden; die Adenosintri-phosphorsäure, die ein phosphatübertragendes System bildet; das Flavin, welches Alloxazin (Pyrimidinderivat) und Ribose enthält und als Phosphorsäureester die Wirkgruppe des *gelben Fermentes* bildet; das Thiamin (Vitamin B₁), welches den Pyrimidinring und den Thiazolring im Molekül enthält und ebenfalls als Wirkgruppe eines decarboxylierenden Enzyms dient. Die Vermutung also, daß viele solcher Stoffe, die in die oxydoreduktiven Vorgänge eingreifen und in Kerne vorhanden sind, vielleicht teilweise mit Eiweiß als Nucleoproteide gebunden, schon dort die mit den synthetischen Vorgängen gekoppelten energieliefernden Reaktionen (Oxydation, Glykolyse) lenken oder beschleunigen, scheint mir erlaubt zu sein.

Es ist auch zu bemerken, daß manche Pyridin- und Pyrimidinabkömmlinge, insbesondere Nicotinsäure und ihre Derivate, bei Bakterien als Wachstoffsstoffe wirken können (JANKE), d. h. Aufbauvorgänge in den Bakterienzellen begünstigen. Endlich möchte ich darauf hinweisen, daß Nucleinsäuren nicht nur in Kerne,

sondern auch im Cytoplasma nachgewiesen wurden [KIESEL, CASPERSSON (2)], was wohl für ihre allgemeine Bedeutung im Stoffwechsel spricht.

Wir dürfen also wohl annehmen, daß die Gene, diese kleinen, die Synthesen lenkenden Einheiten, auf einer starren, ziemlich unspezifischen Unterlage von Nucleinsäure beruhen; es ist aber nicht zu vergessen, daß das Nucleinsäuregerüst selbst lebt, also einen eigenen Stoffwechsel besitzt und wahrscheinlich Substanzen liefert, die einen Anteil an den synthetischen Vorgängen im Bereiche der Gene nehmen.

Das embryonale Wachstum wird außerdem durch die sogenannten *Organisatoren* oder *Induktoren* (SPEMANN und MANGOLD) oder besser, in einem engeren Sinne, *Evokatoren* [NEEDHAM (2)] reguliert; sie sind Stoffe, die gewisse Strukturen zur Verwirklichung bringen, da, wo eine gewisse Reaktionsfähigkeit („*competence*“) vorhanden ist. So läßt bei den Amphibien der sog. *primäre Organisator* der dorsalen Blastoporenlippe eine Embryonalachse mit Medullarröhre im Ektoderma erscheinen, nicht nur beim selben Embryo, sondern auch bei anderen Embryonen, in deren Blastocoele jener Evokator eingepfropft worden sei. Nun sind diese Evokatoren keine spezifischen Stoffe der Zellen gewisser Embryogebiete; denn sie sind auch bei den erwachsenen tierischen Geweben (HOLTFRETER) zu finden, ohne jede Artspezifität, und sind mit Äther extrahierbar (NEEDHAM, J., WADDINGTON und NEEDHAM D.M.). Nach NEEDHAM (2) handelt es sich um *Sterine*, d. h. um Stoffe, die vier hochhydrierte Kohlenstoffringe enthalten, von denen mehrere Cyclohexanringe sind (Aufbau der Sterine auf einem Cyclopentenophenanthrenskelet durch Dehydrierungsreaktionen nachgewiesen). Wir finden nun Vertreter dieser Körperklasse unter den Vitaminen (Vitamine der Gruppe D) und unter den Hormonen (sexuelle Hormone, Nebennierenrindenhormon), d. h. als Stoffe, die Stoffwechsel und Wachstum gewisser Organsysteme regulieren. Sterine scheinen echte Wachstumsfaktoren für gewisse Tierarten darzustellen. So hat CAILLEAU die Funktionen der Sterine als Wachstumsfaktoren für die Flagellaten Tetramitiden sehr deutlich festgestellt; die drei Arten *Trichomonas columbae*, *Tr. foetus* und *Eutrichomastix colubrorum* benötigen Cholesterin, um in der Kultur wachsen zu können. Dieser Forscher hat 67 Sterinkörper und Sterinderivate darauf untersucht um die Beziehungen der wachstumfördernden Funktion zur Struktur zu ermitteln. Es scheint, daß viele Molekülumwandlungen ziemlich gleichgültig sind (eine alkoholische Gruppe in Stellung 3, es sei auch esterifiziert, scheint aber unentbehrlich zu sein), was wohl auf eine Bedeutung des Grundskelets dieser Körperklasse hindeuten dürfte. HOBSON hat die Sterinnatur eines fettlöslichen Wachstumsfaktors für die Larven der Fliege *Lucilia Sericata* nachgewiesen. Nach Beobachtungen von BORST, ROFFO (1), von mir selbst (3, 4, 5) können Sterine auch das Wachstum einiger Geschwülste fördern; was aber vielleicht nicht allgemeingültig für alle Tumoren betrachtet werden darf [BIERICH (2)]. Es scheint erlaubt, anzunehmen, daß diese Körperklasse einerseits spezifische Funktionen auszuüben vermag, die mit dem Sättigungsgrade der Kohlenstoffringe, mit den Substituenten an solchen Ringen oder mit dem Vorhandensein und der Natur der Seitenketten in Zusammenhang stehen; andererseits eine mehr allgemeine Funktion bei allen Protoplasmen besitzt, die darin besteht, die Formen und Strukturen zu erhalten (*Strukturdeterminierung*). Die Proteine, als an polaren, wasseranziehenden (hydrophilen) Gruppen sehr reiche Körper, wären an und

für sich nicht sehr geeignet die physikalischen und mechanischen Protoplasmastrukturen zu erhalten; eher haben sie eine Neigung, ins wässrige Milieu zu zerfließen und unter gewissen Bedingungen auf der Wasseroberfläche dünne (einemolekulare) Schichten zu bilden, wonach einige Male eine Wiederherstellung des nativen Zustandes nicht mehr möglich ist. Nur mit der Erwerbung einer faserigen Struktur (Parallelwerden der Peptidketten, Bildung von Cyclopeptiden, Bindung der einzelnen Ketten durch Seitengruppen usw.) können auch die Proteine solche formgebende Funktion übernehmen, wobei zu bemerken ist, daß die faserige Umwandlung eine Ähnlichkeit mit den Denaturierungsvorgängen aufweist. Diese formgebende und stützende Funktion gehört aber wahrscheinlich vorwiegend den Sterinen und gewissen an polaren Gruppen armen Lipoiden, d. h. Stoffen, die mit Wasser wenig mischbar sind. Die Sterine sollen also bedeutende Faktoren für die Statik der lebenden Substanz darstellen (G. PFEIFFER). Sie dürfen als auch für die synthetischen Vorgänge sehr wichtig betrachtet werden, insofern sie ein bis zu einem gewissen Punkte festes Gerüst zu bilden beitragen, innerhalb dessen die komplexen und feinspezifischen Gebäude der Proteine entstehen. Was für die Kernstrukturen durch die Nucleinsäure geschaffen wird, ist vielleicht im Cytoplasma teilweise durch die Sterine verwirklicht, d. h. *die Schöpfung geeigneter physikalischer und mechanischer Bedingungen für die Proteinaufbauvorgänge*. Man darf vielleicht behaupten, daß die Proteine solche prosthetische Gruppen wie Nucleinsäure und Sterine brauchen, wenn sie raschen Aufbau- und Umbauvorgängen anheimfallen und differenzierte Strukturen erzeugen müssen. Tatsächlich finden wir eine Anreicherung von Nucleinsäurebausteinen (Purinen) bei wachsenden Geweben, z. B. in normalen und Geschwulstgeweben von mit Carotin und Vitamin A behandelten Tieren (EULER und SCHMIDT) und Anreicherung von Sterinen bei gewissen wachsenden Geweben und als die Krebsbildung einleitende chemische Veränderung, wobei allerdings nach ROFFO (2, 3), ROFFO und CORREA lichtaktivierte Cholesterinderivate und Cholesterinolyseprodukte am Werke sein sollten.

Es sei hier eingeschaltet, daß die Frage der Bedeutung vom Cholesterin in der Krebsentstehung und im Krebswachstum äußerst verwickelt ist. Indem eine Abschweifung vom eigentlichen Thema nicht erlaubt ist, möchte ich nur darauf hinweisen, daß einige neueste Arbeiten das Interesse für diese Frage wiederbeleben: so hat POLETTINI untersucht, ob und wie weit Cholesterin die blastomerzeugende Wirkung der Ultraviolettstrahlen zu beeinflussen vermag. Mäuse wurden der Quarzlampebestrahlung täglich ausgesetzt; von solchen Tieren wurde ein Teil mit einer wässrigen Cholesterinsuspension subcutan behandelt, ein Teil blieb unbehandelt. Eine dritte Mäusegruppe wurde bestrahlt, erhielt aber kein Cholesterin. Die Cholesterinbehandlung hat deutlich das Erscheinen der Warzen an den bestrahlten Teilen ebenso wie ihre bösartige Umwandlung beschleunigt. Vielleicht könnte man nach den ROFFOSCHEN Ansichten eine Veränderung des in den Geweben gespeicherten Cholesterins vermuten, die zur Entstehung der wirksamen Oxydationsprodukte führt. Vor kurzem hat ROFFO (4) sogar angenommen, daß eine ziemlich bescheidene Erhitzung der stets Cholesterin enthaltenden Nahrungsfette diesen Körper in derselben Weise wie die UV-Strahlen zu verändern vermag, d. h. ihn zu einer Oxydationsstufe bringt, die am Magen-Darmkanal krebserzeugend wirkt. Übrigens hätte schon WATERMAN Krebs im Mäusemagen durch Cholesterinoleat ohne

irgendeine Vorbehandlung hervorrufen können. Es ist möglich, daß auch der interessante Befund von OTTENSTEIN und LADEWIG hier angeführt werden dürfte: die tumorerzeugende Wirksamkeit eines virulenten Extraktes aus dem SHOPEschen Kaninchenpapillom wird durch Zusatz von Cholesterinsolen auf ein Vielfaches erhöht. Es ist heute sehr schwierig, alle die zerstreuten Beobachtungen in einer befriedigenden einheitlichen Darstellung zusammenzufassen, es scheint aber erlaubt, anzunehmen, daß Cholesterin etwas mit Krebs zu tun hat; abgesehen von der heute im Mittelpunkt des Interesses stehenden Frage der Beziehungen gewisser Steroide (oestrogener Hormone usw.) zur Krebsentstehung.

Was nun die hier mit großem Vorbehalt ausgedrückte Meinung anbetrifft, daß die Sterine das Wachstum dadurch begünstigen, daß sie Grenzen und mechanische Stützen im Feinbau des lebenden Protoplasmas schaffen, ist es heute unmöglich, sie ganz genau zu begründen. BRUNNER sagt, daß die Annahme, daß gerade Sterine ein festes Gerüstnetz abgeben sollen, beim Chemiker gewisse Bedenken erregt. Tatsächlich habe ich einfach eine Arbeitshypothese aufstellen wollen, die mir berechtigt erscheint, wenn wir die erwähnten biologischen Beobachtungstatsachen im Auge behalten und daneben das Verhalten der Sterine an den Oberflächen in Betracht ziehen. Nach einer zusammenfassenden Übersicht von N. K. ADAM über molekulare Kräfte, Orientierungen und Oberflächenfilme, bilden Sterine auf einer wässrigen Phase kohärente monomolekulare Filme, die beim Ergosterin fest sind, im Falle des Cholesterins und der meisten Sterine dagegen flüssig sind, die aber im allgemeinen eine große Stabilität aufweisen. Die Moleküle stehen auf das Wasser *senkrecht*, es gibt aber Ausnahmen, so stehen die Bestrahlungsprodukte des Ergosterins sehr schräg, und die Umwandlung des Cholesterins in sein Keton erweitert um 50% die besetzte Oberfläche, wohl infolge der starken eintretenden Neigung der früher senkrechten Moleküle. Ich möchte einen Satz von J. NEEDHAM (3) anführen, der, nach Beschreibung des feinen intracellulären Proteinnetzes mit den Eigenschaften der Polarität und der Dissymmetrie, sagt:

„Während der Entwicklung ist dieses Netz oder Gitter einer Reihe von irreversiblen Orientierungen und Verunstaltungen (*distortions*) unterzogen, durch aktive, nicht eiweißartige Moleküle verursacht, die wir Organisatoren oder Evokatoren nennen.“

Der englische Forscher tritt wohl, wie gesagt, für die Sterinnatur einiger Organisatoren ein. Ich möchte auch auf eine Arbeit von KATZENSTEIN und KNAKE hinweisen, die Cholesterin und andere oberflächenaktive Stoffe als die Epithelwucherung anregende und die Fibroblastenwucherung hemmende Agenzien betrachten wollen. Diese Arbeit wurde zwar einer scharfen Kritik von HEUBNER und ORZECOWSKI unterzogen, die aber eben die Neigung der oberflächenaktiven Stoffe, monomolekulare Überzüge zu bilden, also die Neigung, die physikalische Struktur des Nährbodens zu verändern, würdigen wollen. Die starken hydrophoben Eigenschaften der Sterine, vielleicht die cyclische und flache Form ihrer Moleküle, die nicht derjenigen der Proteinmoleküle entspricht, das alles dürfte die Sterine und natürlich auch andere Körper (Fette, Carotinoide usw.) zu solcher formgebenden Funktion sehr geeignet erscheinen lassen. Eine ganze Reihe von Stoffen (Sterinderivate, *Kohlenwasserstoffe*, pathologische Stoffwechselprodukte) kann in diese Vorgänge in einer abnormalen Weise eingreifen, neue Orientierungen im Micellargerüst schaffend, die morphogenetischen

Kraftfelder störend und den Aufbau biologisch minderwertigen Gewebes veranlassend, das sich nicht mehr im normalen Bauplan des Organismus einfügt (s. Abschnitt VIII, S. 53).

IV. Die bei der Proteinsynthese wirkenden enzymatischen Systeme.

Es ist allgemein angenommen, daß die Proteinsynthese durch die säureamidartige Verkettung von Aminosäuren, durch die Bildung also von Peptidbindungen, vor sich geht. Die neuerdings von ALCOCK ausgedrückte Meinung, daß keine enzymatische Kondensierung von Aminosäuren *in vivo* stattfindet, daß die differenzierten Proteine aus einem *Urprotein* entstehen und solches aus einer Umgestaltung und Kondensierung tiefer Abbauprodukte der Aminosäuren her stammt, daß also die Tiere ebenso wie die Pflanzen über hohe synthetische Fähigkeiten verfügen und fertige Aminosäuren sogar direkt in das Gefüge ihrer Eiweißkörper nicht einführen, hat bis jetzt keine sichere experimentelle Stütze gefunden. Es ist wohl bekannt, daß die außerordentlich große Mannigfaltigkeit der Proteine durch die große Zahl, die Verschiedenheit, die Reihenfolge der einzelnen Aminosäurereste in den Peptidketten bedingt ist. Das schwierigste Problem der Proteinsynthese besteht also in der Erklärung dieser geordneten Aneinanderlagerung der einzelnen Bausteine, mit der Wiederholung derselben Kombinationen. Wir haben hier eine fein auswählende Funktion, wodurch jede Aminosäure an die richtige Stellung zur richtigen Zeit gebracht werden muß. Während beim embryonalen Wachstum die dirigierenden Einflüsse aus den Genen und aus den nacheinander eingeschalteten Organismen stammen (wobei die Gene als die echten Urganismen zu betrachten sind), können wahrscheinlich die schon bestehenden Zellenproteine mit ihren speziellen Gittern intermolekularer Kräfte als *Vorbilder* bei der mit Differenzierung nicht einhergehenden Neubildung von Gewebseiweiß dienen. Mir scheint, daß wenigstens bei dieser letztgenannten Form des Wachstums die vorgebildeten Gitter intermolekularer Kräfte wohl eine Bedeutung beanspruchen dürften. Ich könnte mir sogar nicht vorstellen wie die großen Proteinmoleküle mit ihren zahlreichen polaren Oberflächengruppen eine *Ortdeterminierung* auf Aminosäuren und andere ins Bereich der intermolekularen Kräfte gelangenden Bausteine nicht ausüben sollten. Selbstverständlich ist hier eine Art verwickelter, nacheinander folgender Determinierungen vorhanden; denn jede Besetzung einer Gruppe im Molekül die bestehenden Felder elektrostatischer und polarer Kräfte umgestaltet. Wir kennen ganz einfache Beispiele davon aus der allgemeinen Chemie; es sei an die Lehre der mehrwertigen Substituenten in den Benzolkern erinnert. Der Ort des Eintrittes eines zweiten Substituenten wird durch die bereits anwesenden Gruppen beeinflusst, sozusagen „dirigiert“ (Substituenten I. Klasse, die eine neue eintretende Gruppe in Ortho- und Parastellung lenken, und Substituenten II. Klasse, die nach der Metastellung dirigieren). Es gibt also schon hier echte orientierende Einflüsse, die eine Folge der Vorgeschichte der Verbindung sind, und man kann wohl denken, welche komplizierte Verhältnisse während der Proteinsynthese herrschen sollen! Man darf also nicht den Gedanken der Ablagerung der Bausteine an den gleichstrukturierten Molekülbezirken in der Weise zurückverfolgen, daß ein molekulares Miniaturgebilde für die Ursprungszelle angenommen wird; darin stimme ich mit BRUNNER überein. Ich stimme

auch größtenteils mit BORSOOK und HUFFMAN überein, wenn sie sagen, daß der Mechanismus der Synthese (z. B. in den Riesenchromosomen) einfach durch Anziehung gleicher Molekülstrukturen und Wiederholung gleicher Baupläne (repetition of identical pattern) nicht erklärt werden kann, und daß außerdem auch Vorrichtungen für die Überführung der nötigen Energie vorhanden sein müssen (s. Abschnitt VII, S. 42). Das hier erörterte Grundprinzip darf aber meines Erachtens bestehen und einen Anfang der Erklärung wohl ergeben. Es ist auch von KÖGL und ERXLEBEN (1) angenommen worden. Auch die Nachbarschaftsverhältnisse gewisser in Reaktion tretender Gruppen können den Aufbau- und Stoffwechsel beeinflussen. Als einfaches Beispiel dafür möchte ich den von McILWAIN studierten Fall anführen: Der *Streptococcus haemolyticus* wächst, also bildet sein eigenes Protein und bewerkstelligt reichlich die Synthese der Peptidbindungen, indem er die α -Aminosäuren eines künstlichen Nährbodens benützt; er kann aber nicht Pantothen säure aus ihren Bestandteilen, β -Alanin und Dioxyvaleriansäure, synthetisieren, denn er ist nicht imstande eine Amidbindung in β -Stellung zur Carboxylgruppe des β -Alanins herzustellen. Diese Bakterienzellen können also zu amidartiger Bindung mit einem Säurerest nur α -Aminogruppen verwenden, d. h. Aminogruppen, die in größter Nachbarschaft zu einer Carboxylgruppe stehen.

Kennen wir nun enzymatische Agenzien, die die Proteinsynthese zu katalysieren vermögen? Als solche werden im allgemeinen die *Kathepsine* betrachtet, d. h. endocelluläre Proteinasen, die besser als *Autolysefermente* in ihrer abbauenden, hydrolysefördernden Funktion bekannt sind und die die größte Ähnlichkeit mit gewissen Pflanzengewebeenzymen (Papain, Bromelin) aufweisen, so daß man auch von *Papainasen* spricht. Schon ältere Arbeiten von IWANOFF bei den Hefen und von DE BRUYNE bei tierischen Geweben hatten die Annahme einer synthetisierenden Funktion der Autolysefermente nahegelegt. Neuerdings haben fast gleichzeitig und voneinander unabhängig C. VOEGTLIN, MAVER und JOHNSON (vorläufig Mitteilung von MAVER, JOHNSON und VOEGTLIN) einerseits und RONDONI und POZZI (1) andererseits Versuche mitgeteilt, nach denen eine Zunahme von koagulierbarem Stickstoff in Verdauungs- und Autolyseansätzen unter Einwirkung von oxydierenden Behandlungen stattfinden sollte. Während C. VOEGTLIN und Mitarbeiter als Oxydationsmittel die Sauerstoffdurchleitung anwendeten, haben RONDONI und POZZI mit Wasserstoffperoxyd in geeigneter Konzentration gearbeitet.

Es sei hier einer unserer Versuche wiedergegeben: Der Ansatz enthält 21 ccm Kaninchenleberextrakt (mit saurem Glycerin nach WALDSCHMIDT-LEITZ und DEUTSCH hergestellt), 28 ccm Essigsäure-Acetatpuffer (1 : 1), 310 ccm doppeltdestilliertes Wasser. Sofort Entnahme von 50 ccm aus dem Gemische, die mit 7 ccm Wasser und 20 ccm einer 20%igen Trichloressigsäurelösung versetzt werden (Portion 1, die den ursprünglichen Gehalt an Eiweiß angibt). Die übrige Flüssigkeit bleibt $3\frac{1}{2}$ Stunden bei 37° , dann werden 6 Portionen von je 50 ccm gemacht und wie folgt behandelt:

Portion 2: Zusatz von 7 ccm Wasser und bald darauf 20 ccm der Trichloressigsäurelösung.

Portion 3: Zusatz von 7 ccm Wasser; 4 Stunden bei 37° ; dann 20 ccm Trichloressigsäurelösung.

Portion 4: Zusatz von 5 ccm Wasser + 2 ccm H_2O_2 ; 4 Stunden bei 37° ; dann 20 ccm Trichloressigsäurelösung.

Portion 5: Zusatz von 2 ccm Wasser + 5 ccm H_2O_2 ; dann 4 Stunden bei 37° ; dann 20 ccm Trichloressigsäurelösung.

Portion 6: Zusatz von 3 ccm Wasser + 2 ccm H_2O_2 + 2 ccm n-NaOH; 4 Stunden bei 37° ; dann 20 ccm Trichloressigsäurelösung.

Portion 7: Zusatz von 5 ccm H_2O_2 + 2 ccm n-NaOH; 4 Stunden bei 37° ; dann 20 ccm Trichloressigsäurelösung.

Die Eiweißniederschläge werden auf tarierte Filter gesammelt, gut gewaschen (verdünnte Trichloressigsäurelösung, Alkohol, Äther) und gewogen. Die Niederschläge aus Portionen 1, 2, 3, 4, 6 werden nach KJELDAHL verarbeitet. Ergebnisse:

Portionen	1	2	3	4	5	6	7
Niederschlagsgewichte . .	53,8	38,4	33,6	41,0	41,1	41,5	41,2
N-Gehalt	6,5	4,2	2,8	5,8	—	6,0	—

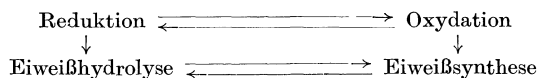
Wir sehen den Fortschritt der Verdauung von Portion 1 bis zur Portion 3, mit Abnahme der stickstoffhaltigen koagulierten Stoffe. Dann bei Portionen 4 und folgenden finden wir unter H_2O_2 -Einwirkung einen deutlichen Zuwachs solcher Stoffe, jedoch ohne große Unterschiede in Beziehung zur Menge des zugesetzten Wasserstoffperoxydes. Eine gewisse begünstigende Wirkung der Alkalisierung auf solchen Zuwachs wäre vielleicht anzunehmen.

Mit Sauerstoffdurchleitung nach Muster der amerikanischen Forscher hatten wir unsichere Resultate. Wir schlossen damals sehr vorsichtig aus unseren Versuchen, daß die oxydierende Wirkung des H_2O_2 der Proteolyse in jedem Falle ungünstig ist und einen Wiederaufbau von durch Trichloressigsäure fällbaren Stoffen begünstigt. Es ist wohl möglich, daß stark oxydierende Agenzien eine zerstörende Wirkung auf einen Teil der Abbauprodukte eines Verdauungsansatzes ausüben und sie dadurch der synthetischen Reaktion entziehen; daß also bei In vitro-Versuchen gewissermaßen zwei entgegengesetzte Funktionen der oxydierenden Agenzien am Werke sind: einerseits eine eiweißaufbauende oder (so sagten wir schon damals), „vorsichtiger ausgedrückt, eine fördernde Wirkung auf die Bildung von höheren Komplexen (wobei es vorläufig unklar bleibt, ob eine mehr physikalische Aggregatbildung oder eine echte chemische Verkettung stattfinden)“, und andererseits die bekannte zerstörende Wirkung auf organische Stoffe. Es ist leicht verständlich, daß der aufbauende Vorgang nicht immer deutlich zum Vorschein kommt; und viel hängt dabei von der Versuchsanordnung ab.

Unsere Versuche wurden von BLAGOWESTSCHENSKI und KORMAN einer Nachprüfung unterzogen. Sie hatten wenig befriedigende Resultate mit der Sauerstoffdurchleitung (Substrat: Globulin aus Sonnenblumensamen; Ferment aus reifenden Samen von *Vicia faba*); bessere Ergebnisse, welche die unserigen zu bestätigen scheinen, mit einer gelinden H_2O_2 -Behandlung. Diese Forscher lassen ebenfalls die Frage offen ob eine tatsächliche chemische Synthese stattfindet oder lediglich ein rein physikalischer Aggregationsvorgang. Es ist zu bemerken, daß diese Forscher eigentlich nichts mit einem autolytischen System, wie VOEGTLIN und Mitarbeiter und wie wir selbst, gearbeitet haben und daß die Heranziehung von einem nicht dem Substrate eigenen Enzym andere Wirkungsbedingungen schaffen könnte.

Mit dem System Papain-Gelatine hat P. REISS gearbeitet, der unter Anwendung verschiedener Oxydationsmittel eine Abnahme der formoltitrierbaren Aminogruppen fand, wenn in seinen Ansätzen das Redoxpotential über + 450 mV stieg, d. h. wenn starke oxydative Bedingungen im System herrschten. Man könnte hier einwenden, daß die Formoltitration zwischen Abnahme der Aminogruppen durch oxydative Zerstörung der betreffenden Körper und Abnahme durch Einbeziehung in synthetische Vorgänge zu unterscheiden nicht erlaubt. Später haben STRAIN und LINDERSTROM-LANG mit Sauerstoffdurchleitung durch Verdauungsansätze negative Resultate gehabt; aber MAVER und VOEGTLIN haben die Frage wieder in Angriff genommen und die genauen Bedingungen der Resynthese in Fibrin-Papain-Glutathiongemischen festgestellt.

Diese Versuchsrichtung, die zum Nachweis einer umgekehrten synthetischen Kathepsinfunktion unter Einwirkung der oxydierenden Behandlung strebt, ist auf Grund der vorherigen Feststellungen von GRASSMANN und Mitarbeitern, von WALDSCHMIDT-LEITZ und PURR angestellt worden, wonach viele reduzierende Stoffe als Aktivatoren der Kathepsine dienen; so HCN, H₂S, viele Sulphydrylverbindungen (Glutathion, Cystein); auch Ascorbinsäure (KARRER und ZEHENDER, v. EULER, KARRER und ZEHENDER) muß hierzu gerechnet werden. Es war also eine strenge Abhängigkeit der katheptischen Funktion von Redoxpotential schon nahegelegt und schon vor vielen Jahren hatte LAQUEUR nachgewiesen, daß Sauerstoff die Proteolyse hemmt. Andererseits sind eine Reihe von Beobachtungen über die synthetisierende Funktion des Pepsins und des Trypsins gemacht worden, auf die ich hier nicht eingehen darf, die jedenfalls zu der Vermutung berechtigen, daß auch die Gewebsproteasen wohl eine aufbauende und abbauende Funktion, je nach gewissen Bedingungen, ausüben können. Es ist also die Lehre aufgestellt worden, wonach der Eiweißumsatz von Redoxpotential gesteuert wird, indem reduktive Wirkungen die Aktivierung der Kathepsine bedingen und die Proteolyse begünstigen, oxydative Wirkungen dagegen die katheptische Funktion im Sinne der Hydrolyse hemmen und sogar *umkehren* und deshalb eine Proteinsynthese hervorrufen sollten, nach folgendem Schema



Außer dem Redoxpotential hätten nach dieser Lehre die aktuelle Reaktion und andere physikalisch-chemische Bedingungen eine Bedeutung. So hätte nach VOEGTLIN und Mitarbeitern eine leichte Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite eine die Resynthese begünstigende Wirkung, was schon IWANOFF beobachtet hatte; ebenso wie das ursprüngliche Vorhandensein von Sulphydrylgruppen, die durch die oxydierenden Agenzien in S-S-Gruppen übergehen und als solche das System in einem der Synthese günstigen Zustande behalten.

Nach dem heutigen Zustand der Forschung ist diese ganze Frage sehr verwickelt und kann nicht durch einen einfachen Schematismus gelöst werden. Die katheptische Aktivierung ist kein einfacher Vorgang, die Funktion der reduzierenden Körper scheint mit einer Schwermetallkatalyse eng verknüpft [M. MASCHMANN und HELMERT (2, 3, 4)] zu sein. RONDONI und POZZI (1) selbst hatten wohl die verstärkende Wirkung eines Ferrosalzes auf die Cystein-Kathepsinproteolyse (Autolyseversuch mit Mäusekrebsextrakt) gesehen. Die genauen

Verhältnisse scheinen aber auch für die einfache Aktivierung der Proteolyse, d. h. für einen leichter zu studierenden Vorgang, sehr kompliziert zu sein. Die Aktivierung ist sogar vor kurzem von M. BERGMANN, FRUTON und FRAENKEL-CONRAT, M. BERGMANN und ROSS für die Kathepsine ebenso wie für das Papain, also für die ganze Enzymfamilie der Papainasen, von ganz neuen Gesichtspunkten aus betrachtet worden: das enzymatische System sollte aus zwei Komponenten bestehen, die miteinander verbunden sind und sich gegenseitig inaktivieren (das eine Komponente sollte durch Phenylhydrazin hemmbar sein, das andere nicht). Die Aktivatoren wirken insofern sie eine Dissoziation hervorrufen und eines der zwei mit verschiedener Spezifität ausgestatteten Komponenten freimachen. Es sei aber hier hervorgehoben, daß auch BERGMANN und FRUTON (1) annehmen, daß die natürlichen Aktivatoren leicht oxydierbare (reduzierende) Körper sind und durch Oxydation ihre Fähigkeit die genannte Dissoziation hervorzubringen einbüßen, so daß die proteolysehemmende Funktion der oxydativen Behandlungen außer jedem Zweifel stehen dürfte.

Was nun die Synthese anbetrifft, ist die Wirkung der einfachen oxydativen Eingriffe mit Vorbehalt zu beurteilen. RONDONI und POZZI (1) hatten schon, wie gesagt, die Frage offengelassen, ob eine physikalische Aggregatbildung oder eine echte chemische Verkettung durch H_2O_2 in den Verdauungsansätzen zustande kommt. Ohne die Möglichkeit der synthetisierenden Funktion der Zellenproteasen unter dem Einfluß solcher Behandlungen leugnen zu wollen, müssen wir auf Grund anderer Versuche [RONDONI und POZZI (2), RONDONI (9)] wohl behaupten, daß die Wasserstoffperoxydbehandlung in einigen Proteinsystemen, unter Bedingungen, die jede Teilnahme von enzymatischen Funktionen ausschließen, eine physikalische Veränderung hervorruft, die am besten mit einer Dispersionsverminderung und mit einer Dehydratation der Eiweißmoleküle erklärt werden kann und eine gewisse Ähnlichkeit mit dem thermischen Denaturierungsvorgang aufweist. Es handelt sich wahrscheinlich um eine oxydative Zerstörung gewisser polarer (hydrophilen) Gruppen an der Peripherie des Moleküls, weshalb die Beziehungen zum Wasser verändert und eine Aggregatbildung erleichtert wird. Es sei nebenbei bemerkt, daß solche *peripherische* Molekülvorgänge, die die Wasserbindungsfähigkeit betreffen, einen gewissen Umbau oder eine Deformierung des Moleküls mit sich bringen und mehr oder weniger den Denaturierungsvorgängen an die Seite zu stellen sind, eine Bedeutung für den assimilatorischen Stoffwechsel beanspruchen dürfen. Die Arbeiten von A. FISCHER (1) und von VOGELAAR und ERLICHMAN haben eine gewisse Klarheit in der bis jetzt äußerst widerspruchsvollen Frage der Benutzung der Proteine und deren Abbauprodukte bis zu den Aminosäuren seitens der *in vitro* gezüchteten Zellen gebracht. Es scheint nämlich, daß nicht die absolute Konzentration, sondern die relativen Mengenverhältnisse der Proteine, der höheren Abbauprodukte und der Aminosäuren für die assimilatorischen Vorgänge ausschlaggebend sind, indem eine allzu vorherrschende oder ausschließliche Adsorption einer Körperklasse an den Zellenoberflächen ungünstig, sogar toxisch wirken kann. Das dürfte mit Angaben von NILSEN und HARTELIUS in Einklang stehen, wonach auch den Hefen gegenüber einzelne Aminosäuren toxisch sein können, während geeignete Gemische als Nahrung oder als Wachstumsstoffe dienen können. Nun sollen auch Proteine oder Proteosen direkt für die Ernährung der Zellen benutzt werden können, wenn sie als dünne Schicht an den Zellenoberflächen adsorbiert werden,

wobei eben eine Denaturierung eintritt, die die Proteine besser durch die Zellfermente angreifbar macht [A. FISCHER (1)]. Deshalb hat die molekulare Anatomie der Zelloberfläche, wie FISCHER sagt, eine große Bedeutung, indem sie das Haften der Milieueiweißmoleküle bedingt; deshalb, möchte ich zusetzen, hat die peripherische Struktur der Eiweißmoleküle selbst eine Bedeutung, indem sie das Zusammenfügen der zu dünner Schicht ausgebreiteten Proteinmoleküle mit der Zelloberfläche je nachdem gestatten oder verhindern kann. So könnte z. B. eine gewisse Verminderung der Wasseraffinität der Eiweißmoleküle, wie sie einige der erwähnten Denaturierungsvorgänge hervorrufen, das Haften der Moleküle an gewissen ebenfalls an hydrophilen Gruppen relativ armen Oberflächenbezirken der Zellen erleichtern. Ich möchte also die Aufmerksamkeit auf diese Oberflächenverhältnisse lenken, die die Bedeutung einiger einfachen chemischen oder physikalischen Vorgänge an dem Eiweißmolekül für dessen Eingreifen in den Zellenstoffwechsel sehr wahrscheinlich machen.

Auch nach diesen Überlegungen bleibt aber die Bedeutung der Kathepsine für die Synthese grundlegend, wenn wir auch die genauen Bedingungen der Umkehrung der Funktion (Hydrolyse \rightleftharpoons Synthese) nicht immer experimentell reproduzieren können. Die Beobachtung von GUIDOTTI, einer Zunahme der Kathepsine in der kompensatorisch hypertrophischen Niere, spricht zugunsten der Beteiligung solcher Fermente am Aufbau der lebenden Substanz. MASCHMANN und HELMERT kommen auf Grund einer Reihe von Beobachtungen und Überlegungen ebenfalls zum Schlusse, daß die Beteiligung der Kathepsine an der intracellulären Eiweißumformung ein normaler physiologischer Vorgang ist. Wir finden einen indirekten Beweis dafür in den Beobachtungen von POZZI, BORGER und MAYR, VERZANI, wonach der Kathepsingehalt in den von ischämischer Nekrose befallenen Geweben (Koagulationsnekrose der durch Unterbindung der Arterie ischämisch gemachten Niere) sinkt.

Es ist also nicht richtig, daß diese Enzyme erst nach dem Tode der Zelle zur Wirkung kommen und nur dazu dienen, das tote Eiweiß abzuräumen; denn es gibt sogar Nekrosenvorgänge, die mit einer Abnahme oder Verkehrung solcher enzymatischen Funktionen einhergehen. Es ist möglich, daß in solchen Fällen ein Schwund der normalen Aktivatoren oder das Vorkommen abnormer Hemmungskörper die Schuld an der Abnahme der katheptischen Funktion tragen; es ist auch möglich, daß abnorme Hilfsfaktoren die gerinnende Funktion (Koagulationsnekrose) anstatt der verflüssigenden hervortreten lassen. Das Wesen der Koagulationsnekrose ist im Grunde noch nicht aufgeklärt.

Was nun die synthetische Funktion der Kathepsine anbetrifft, ist es vielleicht ein zu großer Anspruch, in vitro, in einem unübersehbaren Gemisch vieler Stoffe, wie ein Autolyseansatz es darstellt, regelmäßig eine Synthese nachweisen zu wollen (negative Versuchsergebnisse von MYSTKOWSKI an Embryonalgewebeauszügen). Jedenfalls hat die schon früher erhobene Einwendung (MITCHELL und HAMILTON), daß die Autolysefermente wegen ihres Mangels an Spezifität in den Synthesen nicht tätig sein könnten, heutzutage jede Bedeutung verloren. Tatsächlich sind Proteinasen mit einer gewissen Spezifität in einigen Organen nachgewiesen worden (ABDERHALDEN und SCHWAB) und GOLDSTEIN hat die vorwiegende Wirkung der Zellenproteinasen den eigenen Organproteinen gegenüber nochmals bestätigt, mit dem Hinweis auf eine Zunahme dieser Spezifität mit dem Aufsteigen der Differenzierung der Tierreihe entlang. Es sind aber

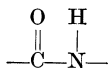
die Modellversuche von M. BERGMANN und Mitarbeitern, die eine echte synthetische Funktion der Kathepsine mit einer strengen Spezifität sehr deutlich nachweisen und hier etwas ausführlicher erörtert werden müssen. Dieser Forscher nimmt solche Einteilung der die peptidische Bindung lösenden Enzyme vor [Arbeit mit FRUTON (2)].

Peptidasen.

Endopeptidasen	Exopeptidasen		
	Angriff der Peptidbindung die ein H-Atom trägt		Angriff der Peptid- bindung die ein H-Atom nicht trägt
	Mit einer aktiven Nebengruppe	Mit mehreren ak- tiven Nebengruppen	
Papainpeptidasen	Aminopolypepti- dasen	Dipeptidasen	Prolidase
Kathepsin	Carboxypolypepti- dasen	Prolinase	
Bromelin (aus Ananasfrucht)			
Pepsin			
Trypsin			

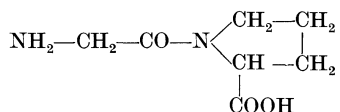
Man sieht, daß die Einteilung in *Proteinasen*, die bloß Proteine angreifen, und *Polypeptidasen*, die synthetische und natürliche, einfachere Polypeptide angreifen, aufgegeben ist. An ihre Stellung tritt eine Einteilung in *Endopeptidasen*, welche Peptidbindungen innerhalb der langen Peptidketten angreifen und *Exopeptidasen*, die solche Bindungen nur dann zu lösen vermögen, wenn in der Nähe eine andere aktive Gruppe oder sogar mehrere aktive Gruppen vorhanden sind: diese Nebengruppen, die die Wirkung der Exopeptidasen erlauben, werden von Amino- oder Carboxylgruppen dargestellt und, da solche Gruppen am freien Ende der Kette sind, wirken die Exopeptidasen nur auf die Endpeptidbindungen und spalten also die äußersten Aminosäurereste von der Kette ab. Bei den Proteinen haben die Exopeptidasen kaum eine Möglichkeit solche Bedingungen zu finden, weil die Länge der Ketten, eine partielle Cyclisierung usw. die freien Amino- und Carboxylgruppen sehr spärlich machen; dagegen wirken hier die Endopeptidasen sehr gut, die also mehr oder weniger den Proteinasen der üblichen Klassifikation entsprechen. Die Endopeptidasen, im Gegensatz zu den Exopeptidasen, werden auch von der Natur der Seitenketten der angegriffenen Aminosäurereste beeinflusst [BERGMANN, ZERWAS und ROSS). Es ist also einerseits möglich, daß ein synthetisches Peptid mit kleinem Molekulargewicht durch Papain oder Kathepsin oder andere Enzyme, die bis jetzt nur als auf native Proteine wirksam betrachtet wurden, angegriffen werde, und andererseits ist es möglich, daß solche sog. Proteinase auch Aminosäuren vom Proteinmolekül freimachen, ohne Mitwirkung der Peptidasen [BERGMANN und NIEMANN (6)].

In der obigen Tabelle ist auch die Einteilung (die vorläufig nur an den Exopeptidasen ausführbar ist) enthalten, je nachdem das Enzym die Peptidbindung



angreift, welche ein Wasserstoffatom am N trägt oder nicht: solches

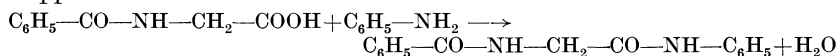
Atom könnte z. B. substituiert sein oder, wie im Glycyl-Prolin, nicht vorhanden sein:



Prolidase ist eben ein Enzym, welches solches Peptid angreift [BERGMANN und FRUTON (2)]. Die meisten Peptidasen brauchen ein freies H-Atom am N der Peptidbindung um wirken zu können.

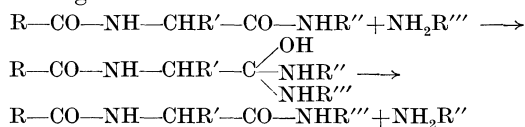
BERGMANN folgt einer Polyaffinitätstheorie (s. insbesondere Arbeit mit ZERWAS und FRUTON), nach welcher das Enzym stets mehrere Anlagerungspunkte im Substratmolekül finden soll. Es sollen dabei ganz bestimmte Form- und Raumverhältnisse herrschen, so daß z. B. von zwei optischen Antipoden nur diejenige angegriffen wird, die eine Raumlagerung der aktiven (bindenden) Gruppen besitzt, welche die größte Annäherung des Enzymmoleküls ans Substrat ermöglicht. Es gibt nämlich mehrere Fälle der *sterischen Hemmung*, wo die enzymatische Funktion dadurch verhindert wird, daß eine Gruppe, z. B. eine Seitenkette des Substrates das mehrfache, genaue Haften des Enzyms unmöglich macht. Der bindende Plan des Enzymes (welcher die verschiedenen bindenden Gruppen enthält) muß in einer Nähe weniger Å zum bindenden Plane des Substrates gelangen, damit die Wirkung zustande komme. Hier sehen wir im Grunde den alten Begriff des Schlüssels und des Schlosses wieder, wohl in einer modernen Form und mit einer genauen, auf klare Versuche fußenden Beweisführung.

Es ist nun möglich, das Problem der Proteinsynthese auf Grund der obigen Beobachtungen über die Spaltung einfacher Peptide durch Endopolypeptidasen (Proteinasen) zu studieren. So haben BERGMANN und FRAENKEL-CONRAT (1) nachgewiesen, daß Papain, Kathepsin aus Schweinsleber und Bromelin imstande sind Hippursäure (Benzoylglykokoll) und Anilin zur Reaktion zu bringen und ein Hippursäureanilid zu bilden.



Auf solche Weise ist eben eine Peptidbindung CO—NH durch solche Enzyme katalysiert worden. Hippursäure kann in Gegenwart der Enzyme auch mit Phenylhydrazin verbunden werden (Phenylhydrazidbildung). Später sind auch [BERGMANN und FRAENKEL-CONRAT (2)] Peptidbindungen zwischen zwei Aminosäureresten geschlossen worden. Bei solcher synthetisierenden Reaktion gelten natürlich die erwähnten Gesetze der sterischen Spezifität, ebenso wie in den hydrolytischen Reaktionen; weshalb von zwei atypischen Antipoden nur eine in die Synthese einbezogen werden dürfte. Wenn die Aminosäuren, die die Proteine aufbauen, fast immer der l-Reihe angehören, wäre das eben der sterischen Spezifität der Kathepsine zuzuschreiben.

Eine andere Reaktion, außer der hydrolytischen und der synthetisierenden, wäre unter Einwirkung solcher Enzyme anzuerkennen: ein direkter Ersatz eines an einer Peptidbindung teilnehmenden Restes mit einem anderen Reste, nach folgendem Gange:



Die Proteinsynthese würde [BERGMANN und NIEMANN (5)] in einer ökonomischen Weise vor sich gehen, indem extracelluläre Proteine durch einfache Substitutionsreaktionen der obigen Art sich mit intracellulären umsetzen könnten und eine vorherige Hydrolyse mit nachfolgendem Aufbau nicht immer nötig wäre. Die Kathepsine sind nach BERGMANN und Mitarbeitern äußerst strukturerempfindliche Enzyme, die alle drei Arten der Reaktionen zu katalysieren vermögen. Es wären für die synthetische Funktion dieselben Aktivatoren und p_H -Bedingungen nötig, die für die hydrolytische Funktion solcher Enzyme maßgebend sind. Ob Synthese oder Hydrolyse vorwiegt, ist hauptsächlich von den verfügbaren Substraten abhängig, wobei kleine strukturelle Differenzierungen den Verlauf der Reaktion beeinflussen könnten. Die intracellulären Enzyme unterziehen die klein- und großmolekularen Proteinbruchstücke einer Reihe von Umwandlungen (Abbau, Synthese und Substituierungen); bis jener strukturelle Typus des Proteins gebaut worden ist, der in Gegenwart des Enzyms *stabil* ist.

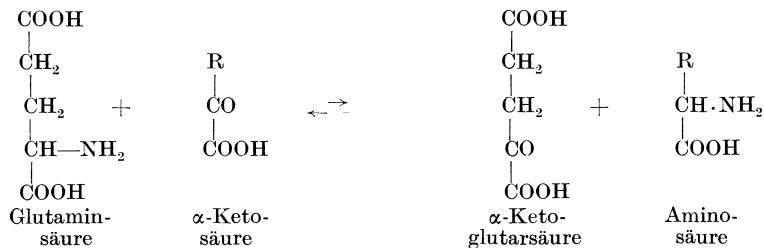
Nach BERGMANN und NIEMANN (5) sollten also die Kathepsine durch ihre hohe Spezifität als echte *Organisatoren* bei der Proteinsynthese gelten. Solche Meinung steht also im krassen Gegensatz zur bis vor kurzem herrschenden Ansicht der Aspezifität der endocellulären Proteinase, die nur als Autolysefermente bekannt waren und als einfache Zerstörer toten Eiweißes (*Wracksplünderer*) betrachtet waren. Die schönen Arbeiten von BERGMANN haben sicherlich viel zur Kenntnis dieser enzymatischen Systeme beigetragen; aber die Versuche an einigen einfachen Substraten können meines Erachtens den komplizierten Tatsachen der Proteinsynthese nicht vollständig gerecht werden. Wenn wir sagen, daß die Kathepsine als Organisatoren wirken, haben wir die Frage nur zurückgeschoben, nicht gelöst; denn wir müßten nun untersuchen, auf welchen strukturellen Eigenschaften des Kathepsinmoleküls diese organisatorische Funktion beruht und wie sie sich einmal ausgebildet hat. Es ist vielleicht nicht nötig, eine absolute Spezifität der Kathepsinfunktion anzunehmen, d. h. in diesen Zellfermenten die chemischen Organisatoren selbst zu erblicken. Als solche können eher die Gitter der polaren Kräfte der schon bestehenden Zellenproteine oder die aus den Vererbungsfaktoren stammenden organogenetischen Kräfte dienen: es wären diese fein auswählenden Kräfte, die jede Aminosäure an die richtige Stellung im komplizierten Molekülgebäude lenken und dort orientieren. Die Kathepsine brauchten dabei bloß die nachfolgende Verkettung zu katalysieren. Wie ich schon früher sagte (6), könnte zuerst eine orientierte Ablagerung der Bausteine stattfinden und dann die chemische Bindung vor sich gehen und die enzymatische Funktion wäre bloß in dieser zweiten Phase am Werke und könnte mit dem Hammerschlage verglichen werden, der die Stücke eines Holzbaues vernagelt, nachdem diese Stücke schon an die richtigen Plätze durch den auswählenden Geist des Künstlers verteilt worden sind. Diese Arbeitshypothese wird von C. OPPENHEIMER als sehr fesselnd bezeichnet: die Kathepsine sollen danach die bereits „*zugeschnittenen*“ Kettenstücke verbinden. Dazu brauchen sie nicht eine äußerst feine Spezifität zu besitzen.

In voller Anerkennung also einer gewissen Spezifität der Kathepsine weiß ich nicht, ob wir solche Enzyme als den rätselhaften Künstler der Synthese oder als eine unumgängliche Beihilfe betrachten dürfen.

Es sei endlich darauf hinzuweisen, daß unter den endocellulären Proteasen auch *Peptidasen* im alten Sinne (Ereptasen) vorkommen, die sogar sehr

verbreitet in den Zellen und Geweben sind. HOLTER hat diese Enzyme während der embryonalen Entwicklung verfolgt; er hat keine Organdifferenzierung feststellen können; auf Grund aber der ubiquitären Lokalisation dieses Enzymes und der Mengen, in denen es in vielen Zellen vorkommt, gibt er dem Verdacht Ausdruck, daß es eine spezielle und noch völlig unbekannte Funktion erfülle.

Ich kann nicht hier auf *den Stoffwechsel der Bausteine der Proteine*, d. h. der Aminosäuren, und auf die Vorgänge ihrer Synthese im Tierkörper eingehen. Ich möchte aber eine biologische Reaktion erwähnen, die eine große Bedeutung zu besitzen scheint und eine gewisse Ähnlichkeit mit den von BERGMANN und Mitarbeitern studierten Substituierungsreaktionen erkennen läßt (Übertragung von N von einem Körper zu einem anderen). Es handelt sich um die sog. *Umaminierung* wie sie BRAUNSTEIN und KRITZMANN im Muskelgewebe studiert haben. Die 1-(+)-Glutaminsäure setzt sich mit einem α -Ketosäure (z. B. mit Brenztraubensäure) in der Weise um, daß die Glutaminsäure zu Ketoglutar säure desaminiert und dehydriert wird und die Ketosäure die von der Glutaminsäure abgegebene Aminogruppe und das H-Atom akzeptiert und so zu einer Aminosäure (z. B. Alanin) hydriert und aminiert wird. Es handelt sich um eine reversible N- und H-Übertragung, die durch ein enzymatisches System katalysiert wird und Aminosäuren ohne vorherige Abspaltung und nachherige Bindung von Ammoniak direkt entstehen läßt:



Die Reaktion scheint allgemeine Bedeutung zu besitzen und weist eine zentrale Stellung der Glutaminsäure im Aminosäureumsatz nach. Es scheint, daß auch Asparaginsäure ähnlich reagieren kann, daß also die Dicarbonsäuren „Schlüsselsubstanzen“ (KÖGL und ERXLEBEN) des Aminosäureumsatzes darstellen.

Eine Arbeit von EDLBACHER und BAUER diskutiert die Bedeutung der arginin-spaltenden Enzyme, die in allen wachsenden Geweben eine beträchtliche Anreicherung erfahren, für die Proteinsynthese. Es wird angenommen, daß die Argininspaltung eine *Wachstumsreaktion* ist, die aber nicht nur eine starke Eiweißmobilisierung anzeigt, sondern auch mit den Aufbauvorgängen zusammenhängt. Die durch Arginase freigemachten Aminogruppen könnten nämlich in der lebenden Zelle zu synthetischen Vorgängen Verwendung finden. Das in Frage kommende Enzym spaltet bekanntlich Arginin in Harnstoff und Ornithin; nun entsteht vielleicht Harnstoff in den Enzymlösungen als ein Stabilisierungsprodukt, während in der lebenden Zelle die abgelösten Aminogruppen eine Verwendung zur Proteinsynthese finden dürften. So wurde das Arginin auf Grund seines hohen Stickstoffgehaltes auf dem Wege einer *Umamidierung* mit N-freien, aus dem Kohlenhydratstoffwechsel stammenden Substanzen (Carbonylverbindungen) reagieren und auf diese Substanzen sein N übertragen.

Einige Aminosäuren besitzen nach diesen Beobachtungen eine besondere Bedeutung bei den Aufbau- und Umbauvorgängen der Proteine, indem synthetisierende Reaktionsketten von ihnen ausgehen. Wir stehen aber hier auf einer niedrigen Stufe der Synthese, wo eine Spezifität noch nicht auftritt und einfach neue Bausteine vorbereitet werden, die dann ins Getrieb der *lenkenden* und *richtenden Synthese* eintreten sollen.

V. Die Beziehungen der Proteinsynthese zur Virusforschung und zur Antikörperbildung.

Da die Kathepsine, wie es M. BERGMANN und NIEMANN (5) schon hervorgehoben haben, selbst Proteine sind, haben wir bei der synthetisierenden Funktion, die nunmehr anzunehmen ist, diese Umständeverknüpfungen: Ein Eiweiß katalysiert die Synthese anderer Proteine; keine Proteinsynthese ist möglich ohne eine näher zu bestimmende Mitwirkung gewisser mit enzymatischen Funktionen ausgestatteten Proteine. Wir können nun vermuten, daß gewisse Proteine auch den Aufbau von wesengleichen Proteinen zu lenken und zu fördern imstande sind, d. h. als Selbstorganisatoren und Autokatalysatoren besonders zu wirken vermögen. KUNITZ und NORTHROP haben einen in dieser Hinsicht interessanten und viel zitierten Fall beschrieben: nachdem die Proteinnatur des Trypsins wahrscheinlich gemacht wurde, haben sie ein anderes ebenfalls krystallisierbares Protein aus Ochsenpankreas ausgezogen, welches keine enzymatische Wirksamkeit besitzt, aber durch winzige Mengen Trypsins in ein sehr wirksames proteolytisches Enzym verwandelt werden kann. Der Vorläufer wurde Chemotrypsinogen genannt; das daraus entstandene Enzym (welches ebenfalls ein krystallisierbares Protein darstellt) als Chemotrypsin bezeichnet. Weder Enterokinase (der normale Aktivator des Trypsins) noch inaktives Trypsin noch CaCl_2 vermögen das Chemotrypsinogen zu aktivieren, d. h. in Chemotrypsin zu verwandeln. Das Chemotrypsin gerinnt die Milch, aber nicht das Blutplasma; darin und in anderen Eigenschaften unterscheidet es sich vom Trypsin. Jedenfalls haben wir hier die Verwandlung eines Proteins (Chemotrypsinogens) durch ein Enzym (Trypsin) in ein dem Aktivator ähnliches, proteolytisch wirksames Protein; man könnte sagen, daß ein Protein (Trypsin) die Neubildung eines ähnlichen Eiweißkörpers (Chemotrypsins) aus einem inaktiven Protein (Chemotrypsinogen) fördert. Es sei erwähnt, daß die Aktivierung mit Zunahme von Aminogruppen und mit einer leichten Veränderung des Drehvermögens einhergeht; aber keine Veränderung des Molekulargewichtes dabei festgestellt wurde. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um eine intramolekulare Umbildung (Ringöffnung?).

Bald darauf haben KUNITZ und NORTHROP (2) die Aktivierung von Trypsinogen selbst zu Trypsin durch kleine Mengen Trypsin beschrieben und diesen Vorgang als eine echte *Autokatalyse* betrachtet. Außerdem haben sie ein Polypeptid untersucht, welches als Hemmungskörper wirkt. Es ist also hier der Fall verwirklicht, daß ein Protein (Trypsin) die Neubildung nicht nur eines ähnlichen Eiweißkörpers, sondern die *eigene* Neubildung fördert und einem enzymatisch inaktiven Protein seine enzymatische Funktionsfähigkeit, die sicherlich einer bestimmten molekularen Struktur entspricht, aufzuzwingen vermag. Spätere Arbeiten von HERRIOTT, von HERRIOTT, BARTZ und NORTHROP studieren das

Pepsinogen und seine Verwandlung in Pepsin durch kleine Mengen Pepsin (Autokatalyse), wobei zu bemerken ist, daß ein aus einer bestimmten Tierart stammender Vorläufer (z. B. Pepsinogen aus Schwein) durch fremdes Pepsin (aus Huhn) in homologes Pepsin (Schweinpepsin) verwandelt wird.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß schon vor vielen Jahren E. BAUR und E. HERZFELD eine Labneubildung während der Labgerinnung der Milch in sehr genauen Versuchen beschrieben hatten und gleichfalls von *Autokatalyse* dabei gesprochen hatten (s. Abschnitt VI, S. 39).

Der Fall aber einer kräftigen dirigierenden Beeinflussung einer Proteinsynthese durch ein Protein, das sozusagen das Vorbild gibt und so den Eindruck einer Selbstvermehrung erweckt, wird in vivo durch die neuerdings von STANLEY und Mitarbeitern so gründlich erforschten Virusproteine verwirklicht. Bekanntlich handelt es sich nach STANLEY um Eiweißkörper mit sehr großem Molekulargewicht, die in kristallinischer (oder parakristallinischer?) Form erhalten werden können, die sowohl chemisch wie mit der Ultrazentrifuge in manchem Falle isoliert wurden, die sich in kranken Zellen bilden und die Fähigkeit besitzen in andere Zellen desselben Gewebes, wohl auch bei anderen Organismen (*infektionsartig*) einzudringen und dort die Bildung desselben Eiweißkörpers hervorzurufen. Die Lehre der Virusproteine hat nunmehr eine große Ausdehnung angenommen. Die Anschauung aber, daß die filtrierbaren Infektionserreger keine lebende Wesen sind und eher einen chemischen Stoff darstellen, welcher in den kranken Zellen entsteht, in andere Zellen eintritt und sie zur Bildung desselben Stoffes zwingt, nach Art eines „Contagium fluidum“, ist nicht neu: schon vor vielen Jahren hatte SANFELICE eine solche Ansicht in einer Arbeit über das *Epithelioma contagiosum* der Tauben (Vögelpocken) deutlich geäußert:

„Das Epithelioma contagiosum der Tauben ist einem Giftstoffe zuzuschreiben, der von den eigenen Zellelementen des erkrankten Hautepithels erzeugt wird und, sobald er in die Haut der gesunden Tauben inokuliert wird, in den betroffenen Zellelementen eine erneute Bildung desselben Giftstoffes veranlaßt. Auf diese Weise läßt sich die serienweise Übertragbarkeit desselben Giftstoffes erklären.“

Ich kann hier keine, es sei auch bescheidene Zusammenfassung der ganzen Lehre geben. Nach dem neuesten Referat von STANLEY und LORING führen die bis jetzt erhaltenen Ergebnisse der amerikanischen Schule zum Schlusse, daß verschiedene, mit charakteristischen, physikalischen, chemischen, biologischen und serologischen Eigenschaften ausgestattete Virusproteine aus den erkrankten Geweben ausgezogen werden können. Am besten bekannt ist das Virusprotein der Tabakmosaikkrankheit, die in großer Menge extrahiert werden kann; daran hat sich eine ganze Reihe von pflanzenpathogenen Viren angeschlossen. Unter den für Tiere pathogenen Proteinen am besten erforscht sind das Virus, welcher das sog. SHOPESche Kaninchenpapillom hervorruft (BEARD und WYCKOFF), und das Virus der Encephalomyelitis der Pferde. Auch die Bakteriophagen werden hier eingeschlossen. Es scheint, daß die Virusfunktion als Folge der Eiweißstruktur zu betrachten ist, ebenso wie bei den Enzymen. In diesem Zusammenhange sind die Beobachtungen von STANLEY über die Inaktivierung des Tabakmosaikvirusproteins durch Formol sehr wichtig: mit dem Verschwinden der virulenten Funktion geht nämlich eine Abnahme des nach VAN SLYKE bestimmten Aminostickstoffes und eine Abschwächung der Tyrosinreaktion nach FOLIN einher. Die Inaktivierung ist reversibel, mit der Rückkehr der

virulenten Funktion steigen wieder die obengenannten chemischen Funktionen an. Wir hätten also hier eine Andeutung gewisser strukturellen Bedingungen der pathogenen Wirksamkeit.

In Beziehung zu den im dritten Abschnitt angeführten Tatsachen über Vorhandensein von Nucleinsäure an den Orten der Proteinsynthese kann man jetzt zufügen, daß auch die Virusproteine Nucleinsäure enthalten (PIRIE machte nach STANLEY und LORING die erste Feststellung in diesem Sinne). Es handelt sich um eine Nucleinsäure, welche Pentose enthält und mit Hefenucleinsäure Ähnlichkeit aufweist (die tierischen Nucleinsäuren enthalten bekanntlich eine Desoxyypentose). Vielleicht besteht das riesige Molekül des Tabakmosaikvirus aus Untereinheiten, die durch Ketten von Nucleinsäure verbunden sind. Es scheint auch, daß die Bindung der Nucleinsäure mit dem Protein besonders fest sei, weil sie durch starke Elektrolyte nicht gelöst wird (in Gegensatz zu den Fischspermanucleoproteiden). Die Virusproteine, wenigstens diejenigen, die am besten chemisch untersucht worden sind (größtenteils Erreger von *Pflanzenvirosen*), sind also als *Nucleoproteide* zu betrachten: hier sehen wir schon eine Analogie zu den Genen, die ebenfalls selbstfortpflanzende Proteine sind und auf einem Nucleinsäuregerüst beruhen (Abschnitt III, S. 15).

Die Virusproteine sind mit verschiedenen physikalischen Methoden (Verhalten in der Ultrazentrifuge, Strömungsdoppelbrechungsbestimmung, Elektrophorese, Röntgendiffraktionsspektren usw.) untersucht worden: man hat Form, Größe und kristallinische Struktur der Partikelchen festgestellt. So hat man gefunden, daß die Partikelchen im Falle des Mosaikvirus eine sehr in die Länge ausgezogene Form besitzen (Rechnung des sog. Dissymmetriefaktors): sie sind Nadeln oder Fäden mit einem Durchmesser von 12μ und einer Länge von 430μ . Das sog. Latentmosaikvirus der Kartoffeln hat eine Länge von 430μ und einen Durchmesser von $9,8 \mu$. Andere Virusarten scheinen aber aus symmetrischen Partikelchen zu bestehen (sog. *Ring spot* der Tabakpflanze; *Bushy stunt* der Tomaten; Shope-Papillomvirus). Ich spreche hier von Partikelchen, die amerikanischen Forscher nehmen aber keinen Anstand von Molekulargewicht zu sprechen, da sie die Partikelchen einfach als Moleküle betrachten. So werden z. B. folgende *Molekulargewichte* angegeben:

Tabakmosaikvirus	43 000 000
Latentmosaik der Kartoffeln	26 000 000
Shope-Papillomvirus	25 000 000
Tabak- <i>Ring spot</i>	7 400 000
Hämocyanin (aus <i>Busycon</i>)	6 700 000
„ (aus <i>Octopus</i>)	2 800 000
Gelbfiebervirus	4 300 000
Poliomyelitisvirus	700 000
Maul- und Klauenseuchevirus	400 000
Hämoglobin	69 000

Es sind hier aus den Tabellen von S. STANLEY und LORING nur einige Werte vorweggenommen worden, um zu zeigen, daß auch filtrierbare Erreger von sehr bekannten Menschen- und Tierkrankheiten, deren lebende Natur im allgemeinen bis jetzt still angenommen wurde, miteinbegriffen sind; daß sogar einige von solchen Virusarten kleinere Partikelchen als die beststudierten Virusproteine der Pflanzenkrankheiten besitzen und daß die betreffenden Molekulargewichte

in die Größenordnung der Molekulargewichte gewisser sicherlich als Proteine zu betrachtenden Stoffe, z. B. Hämocyanine, fallen.

Wenn wir überlegen, daß schon für die gewöhnlichen Proteine der Begriff des Molekulargewichtes nicht so streng wie bei den anderen chemischen Verbindungen ist, weil diese Körperklasse aus großen, unbeständigen Molekulargebäuden besteht und sehr leicht, durch die schonendsten Eingriffe, Aggregations- und Desaggregationszustände vorkommen (s. Abschnitt II, S. 2), müssen wir anerkennen, daß die Partikelchengröße der meisten Virusproteine die Anwendung dieses dem Chemiker geläufigen Begriffes schlechterdings *nicht* berechtigt. Die amerikanischen Forscher selbst sind nicht ganz einig darüber: einige nehmen gern an, daß die Sedimentierung in der Ultrazentrifuge genügen kann, Aggregationszustände hervorzurufen (BAWDEN und PIRIE). Es ist also zweifelhaft, ob die langen krystallinischen Nadeln des Tabakmosaikvirusproteins einzelne Moleküle darstellen; sie sind eher als plurimolekulare Krystalliten zu betrachten.

Die filtrierbaren Infektionserreger gehören wahrscheinlich mehreren ganz verschiedenen Wesenskategorien an: einige unter ihnen sind unzweifelhaft Mikroorganismen im üblichen Sinne, die in einigen Fällen (Rinderperipneumonie) *in vitro* gezüchtet werden können. Die pflanzenpathogenen, und einige wenige tierpathogene Viren, die als Virusproteine imponieren, bilden eine sehr interessante Klasse von Gebilden, die in reinem Zustande aus den erkrankten Geweben ausgezogen werden können, nicht zuletzt wohl deshalb, weil ihre Menge in den befallenen Zellen sehr groß ist und auch weil die Neigung der Partikelchen sich zu Bündeln und Haufen zu vereinigen, vielleicht auch die Regelmäßigkeit des molekularen Feinbaues, die mit dem krystallinischen Zustand viel Ähnlichkeit hat, die leichtere Trennung solcher Gebilde aus den normalen Zellenbestandteilen bedingt. Mir scheint es eine Übertreibung und ein echtes Mißverständnis zu sein, wenn behauptet wird, daß die Virusproteine die Grenzen zwischen lebenden und nicht lebenden Wesen verwischen, denn solche *schwere Proteine* sind wohl auch ein Produkt des Lebens und vermehren sich (wenigstens nach den bisherigen Forschungsergebnissen) bloß in lebenden Zellen. Wenn man der *streng chemischen Auffassung der Virusproteine* folgen will, kann man sagen, daß die viel gebrauchte Bezeichnung als selbstvermehrende Eiweißkörper nur bis zu einem gewissen Punkte geeignet erscheint, denn solche Virusproteine, wenn sie einmal in eine Zelle (Wirtszelle) eintreten, beeinflussen dort die Proteinsynthese und zwingen sie in eine bestimmte Bahn, die zur Wiedergabe des strukturellen Typus des fremden Proteins selbst führt. Nun freilich, bei jeder Proteinsynthese finden wir, daß die schon vorhandenen Organproteine den eigenen strukturellen Typus aufbewahren, daß jedes Organprotein also als Organisator und Vorbild für die eigene Neubildung dient. Die krystallisierbaren Viren unterscheiden sich dadurch: erstens, daß sie pathologische Produkte darstellen, d. h. als Folge einer Schädigung der Zellen entstehen und das Lebensgetriebe auch bei den Wirtszellen mehr oder weniger stören, und zweitens, daß sie sich von den Zellen loslösen können und, in andere Zellen eintretend, dort ihre hohe Fähigkeit zur Entfaltung bringen, die synthetischen Vorgänge zu lenken und die eigene Struktur den sich neubildenden Proteinen aufzuprägen. Die Virusproteine sollten wahrscheinlich stark aktive *determinante Gruppen* besitzen, die die synthetischen Vorgänge bei den Wirtszellen stimulieren und ihre eigenen molekularen *Gitter* den entstehenden Proteinen auferlegen.

Die streng chemische Auffassung wird auch als *autokatalytische Theorie* bezeichnet: hier wäre der Vergleich mit den oben erwähnten Vorgängen der autokatalytischen Aktivierung gewisser Enzyme (Pepsin, Trypsin) am Platz. Wenn man den Vergleich vervollständigen wollte, müßte man *Vorläufer* in den normalen Zellen annehmen, die sehr zahlreich sein sollten, denn wir sehen, daß einige Pflanzen durch verschiedene Virusarten angegriffen werden können und jedesmal verschiedene (auch serologisch unterscheidbare) Virusproteine zur Vermehrung bringen. Die Annahme aber, daß ein Virusprotein durch eine Stoffwechselveränderung *ex novo* in den Zellen entstehen könne und erst dann derjenige Kettenvorgang sich einstelle, der als Selbstfortpflanzung imponiert, wäre eigentlich nicht von der Hand zu weisen. Eine Krankheit der Seidenraupe, die sog. Polyederkrankheit (italienisch: *Giallume*), ist sehr gründlich von ACQUA studiert worden; diese Krankheit verdankt ihren Namen der Tatsache, daß die Zellen der hypodermalen und peritrachealen Gewebe der Raupe einem Zerfall anheimfallen, wobei polyedrische Einschlüsse massenhaft entstehen. Der Erreger ist filtrierbar. ACQUA hat nun zahlreiche Versuche angestellt, die bei der Entstehung der Krankheit in den Zuchtanstalten eine Infektion im üblichen Sinne auszuschließen scheinen und die Annahme einer *primären* Bildung des ansteckenden Stoffes in den Zellen unter Einwirkung von Umweltfaktoren, insbesondere Nahrungsfaktoren, nahelegen. Wenn man sich also auf dem Boden der rein chemischen Theorie stellt, ist auch eine *autonome Entstehung* der Virusproteine ins Bereich der Möglichkeiten zu ziehen, und dann wäre die Notwendigkeit, eine Menge von Vorläufern anzunehmen, ausgeschaltet.

Es ist aber gegen die reine und ursprüngliche Form der autokatalytischen Theorie eine Reihe von Einwendungen gemacht worden. Die scharfe Kritik von ANDREWES sei hier besonders erwähnt: dieser Forscher weist darauf hin, daß die gewöhnliche Arbeitshypothese, daß die filtrierbaren Erreger echte Mikroorganismen sind, zu großen Fortschritten in der Tierpathologie geführt hat. Nun bringen die neuesten Arbeiten über schwere Proteine und insbesondere über diejenigen, die mit Pflanzenkrankheit in Zusammenhang stehen, gewisse neue Tatsachen zutage, die mit der klassischen Theorie nicht unvereinbar sind: es sei nicht nötig, anzunehmen, daß solche Gebilde eine Zwischenstufe in der Evolution von nicht lebenden Objekten zu lebenden Wesen darstellen; es sei einfacher sogar zu vermuten, daß diese Körper sehr kleine Lebewesen sind, die einige strukturelle Kompliziertheiten der größeren Organismen verloren haben und dadurch gewissen physikalisch-chemischen Gesetzen unterworfen worden sind, so z. B. die Möglichkeit eines krystallinisch geordneten molekularen Baues erworben haben. ANDREWES weist auch darauf hin, daß für einige solcher Virusproteine Umfänge angegeben werden, die den Umfang gewisser züchtbarer Organismen übertreffen. Er sagt:

„Ich kann nicht alles (über die mit Mikroorganismen gemeinsamen Eigenschaften) vergessen und eine neue Philosophie des Lebens annehmen, weil die in Frage kommenden Körper sich in regelmäßigen Reihen zu ordnen vermögen.“

In den letzten Abhandlungen sind allerdings die amerikanischen Forscher selbst zu einer beträchtlichen Milderung der rein chemischen Auffassung gekommen. So diskutieren STANLEY und LORING die von ihnen *Vorläufer-Autokatalysetheorie* genannte Auffassung und heben ihre Unzulänglichkeit hervor; sie ziehen deutlich die andere Hypothese vor, daß die Virusproteine lebende

Wesen mit einem *intramolekularen* Strukturtypus anstatt eines der höheren Organismen eigenen *intermolekularen* darstellen, d. h. in einem Riesenmoleküle solcher Nucleoproteide sollte schon eine genügende Organisation vorhanden sein, um es mit den lebensähnlichen Eigenschaften auszustatten. Die Erreger dieser Gruppe sind immer Zellenparasiten; sie sind also einem endocellulären Leben angepaßt und haben eine funktionelle Degradation erfahren, indem sie wahrscheinlich die meisten Stoffwechsellaufgaben der Wirtszelle anvertraut haben. Es ist die Zelle des höheren Organismus, die sozusagen das parasitäre Wesen züchtet, ihm z. B. die zur Synthese nötige Energie durch den eigenen Stoffwechsel liefert. Es gibt dabei viele Stufen der Anpassung, die sich im ganz verschiedenen Verhalten der filtrierbaren Virus widerspiegeln. Die Größe der Partikelchen hat an und für sich keine Bedeutung als Maß der Degradation und der Abweichung aus der intermolekularen Organisation der höheren Lebewesen: ein Virus mit sehr kleinem Partikelchenumfang kann doch organisatorisch höher als ein Virus mit größerem Partikelchen stehen, d. h. eine größere Stoffwechselautonomie besitzen.

Diese Lebewesen könnten nach gewissen Anschauungen auch abiogenetisch entstehen oder einmal entstanden sein; was wohl die alte Frage der *Generatio spontanea*, die schon von SPALLANZANI und von PASTEUR in negativem Sinne gelöst worden war, wieder in Fluß bringen würde.

Die von STANLEY und LORING entwickelte Hypothese (Lebewesendegradation) ist nicht von den Ansichten der kritisch eingestellten Forscher sehr abweichend. Wir kennen eine große Menge von Parasitismusfällen, die den Verlust von wichtigen funktionellen Fähigkeiten im Schmarotzer beweisen. Es gibt sogar Protozoen, die einem ausschließlich endocellulären Leben angepaßt sind. Wir brauchen keinen allzu großen Sprung zu machen, um zu solchen winzigen Gebilden zu gelangen, die hauptsächlich dadurch ausgezeichnet sind, daß sie einen mehr oder weniger krystallinischen Bau besitzen, d. h. aus orientierten Molekülen bestehen, was wir — das möchte ich besonders betonen — wohl auch bei gewissen Gewebestrukturen höherer Organismen antreffen. Es scheint allerdings etwas Sonderbares, daß ein Organismus bloß aus faserigen Proteinen mit Krystallgittern bestehe; weil wir als Substrat höherer funktioneller Leistungen bei Tieren und Pflanzen gewöhnlich nicht krystall-strukturierte Proteine, sondern amorphe, aus netzartig angeordneten Ketten bestehende Proteine (s. Abschnitt II, S. 5) finden, und faserige Strukturen mehr bei Stützgeweben antreffen, die wir durch einen trägen Stoffwechsel ausgezeichnet glauben. Die Möglichkeit aber besteht, daß ein Organismus durch das endocelluläre parasitäre Leben so vereinfacht worden ist, daß es nunmehr den Feinbau eines faserigen Gebildes erwirbt. Die Annäherung an den krystallinischen Zustand kennen wir schon (Abschnitt II, S. 6) bei den Proteinen als Denaturierungsvorgang: *die nach Art des Tabakmosaikvirus krystallinischen Virusproteine wären also mit einem denaturierten Protein zu vergleichen*. Diese eigenartige physikalische Struktur solcher Proteine könnte die relativ leichte Fällbarkeit und Isolierbarkeit mit chemischen und mechanischen Mitteln erklären. Selbstverständlich sind weitere Umformungsvorgänge durch Hitze, Chemikalien usw., also die echten groben Denaturierungen, auch möglich.

Eine ähnliche Ansicht ist von MORIYAMA und OHASHI (2, 3) entwickelt worden: diese Forscher sprechen von *kleinkörperbildenden Proteinen* (die als

Lipoproteide betrachtet werden: ein Lipoidgehalt ist auch von den amerikanischen Forschern in gewissen Virusarten angenommen), und die Viruswirkung wäre mit derjenigen einer *Denaturase* zu vergleichen, wodurch die Zellproteine verändert und instand gesetzt werden, neue *Virusradikale* zu bilden.

Ich möchte bemerken, daß für die Frage der Proteinsynthese die Entscheidung über die wirkliche Natur und Organisationsstufe der Virusproteine nicht von grundlegender Bedeutung ist.

Wenn auch die mit der Ultrazentrifuge sedimentierten Partikelehen nicht Moleküle, sondern schon winzige Lebewesen darstellen sollten, wäre jedenfalls ihr enormes Wachstum mit den starken synthetischen Fähigkeiten zu bemerken. Es ist nach neuesten Beobachtungen von STANLEY (2) möglich, daß unter Einwirkung des am besten studierten virusartigen Proteins, des Virus der Tabakmosaikkrankheit, ein Abbau des normalen und ein Aufbau des mit der neuen Virusspezifität ausgestatteten Proteins sehr rasch stattfindet: das virusartige, pathologische Protein soll nach 4 Tagen einen mehr als millionenfachen Zuwachs in den Blättern der geimpften Pflanze aufweisen! Das Wunderbare und das Neue in diesem ganzen Lehrgebäude steht wohl im Beweis dieser starken Umbaumöglichkeit, wodurch so große Mengen eines neuartigen Proteins wohl aus dem normalen Proteinbestande der Zellen entstehen. Die Frage der lebendigen oder nicht lebendigen Natur des Agens kann so umgeschrieben werden: Ob das Virus eine größere oder kleinere Autonomie seines Stoffwechsels besitzt, ob es ein eigenes Stoffumsatzzentrum darstellt oder nicht. Man denke aber, daß auch echte Mikroorganismen, z. B. gewisse obligat-parasitische Bakterien oder Spirochäten eine sehr bescheidene Autonomie dem Wirte gegenüber darbieten, und alle fließende Übergänge, vielleicht viele noch unbekannt, sind wohl möglich. Ein viel gebrauchter Vergleich muß endlich erwähnt werden: derjenige, der die Virusproteine als selbstvermehrnde Proteine neben den Genen stellt. Man hat sogar die Virus schlechthin als *errabunde Gene* bezeichnet, d. h. als mit organisatorischen Eigenschaften ausgestattete Moleküle, die, im Gegensatz zu den Genen, die Zelle verlassen können. Die organisatorischen Fähigkeiten eines Virus aber bestehen bloß in der Wiedergabe seiner eigenen Struktur, also in einer sog. Selbstverpflanzung; die Gene dagegen, außer der Selbstverpflanzungsfähigkeit, besitzen auch die Möglichkeit, die Ausbildung der Organ- und Zellencharaktere zu beeinflussen. Die Virus haben im allgemeinen eine zellschädigende Wirkung, einige (Bakteriophagen) eine echte zellauflösende Funktion. Die Gene sind dagegen physiologische morphogenetische Einheiten.

Allerdings kennen wir auch Virusarten, die Zellen zur Wucherung bringen können (gewisse Epitheliosen, Papillomatosen, bösartige Tumoren nach Art des Rousschen Hühnersarkoms). In einigen solcher Fälle ist eine wirkliche organisatorische und ausdifferenzierende Funktion des Agens nicht zu verkennen, die die Ähnlichkeit mit einer Art abnormer Gene verstärkt: so z. B. kennen wir mehrere Typen von Hühnertumoren, die auf zellfrei übertragbare Agenzien zurückzuführen sind und die einen verschiedenen histologischen Bau (obwohl alle Tumoren mesenchymalen Ursprungs sind) aufweisen. Nun ist ein zellfreies Filtrat eines bestimmten Tumors imstande, nur *diesen* Tumor, mit seinen histologischen Merkmalen, zu reproduzieren: als ob das Agens die Gewebe des Wirtes nicht nur zu einer aggressiven Wucherung reizen, sondern auch nach einer bestimmten Richtung differenzieren könnte.

Jedenfalls bestehen heutzutage zwischen Virusforschung und Genetik einige Berührungspunkte: beide Forschungsrichtungen beschäftigen sich mit schwierigen Problemen der gerichteten und gelenkten Synthese. Nun kennen wir einen dritten Komplex biologischer Erscheinungen, welcher ebenfalls durch die Bildung von spezifisch geprägten Proteinen gekennzeichnet ist: die Antikörperbildung. Nach den neuesten immunochemischen Ansichten [HAUROWITZ, MARRACK (2)] besteht der Vorgang der Antikörperbildung in einer durch die *determinanten Gruppen* der Antigene gestörten und besonders gelenkten Synthese gewisser Fraktionen der Blutplasmae (Globuline), und diese anormalen, spezifisch geprägten Globuline treten als Antikörper ins Blut über. Als determinante Gruppen wirken nun hauptsächlich stark polare Gruppen der Antigenmoleküloberfläche (*Exogruppen*, HAUROWITZ), die eine deformierende oder umbauende Funktion auf einen Bezirk der Globulinmoleküloberfläche ausüben. Hier auch haben wir also mit einer Beeinflussung der Proteinsynthese durch fremde Stoffe zu tun, die eine eigene Struktur dem entstehenden Protein auferlegen. Hier ist aber der Vorgang auf einem wahrscheinlich kleinen Bezirk des Globulinmoleküls beschränkt, und dieses Molekül geht einfach ins Blut über, wo es als Antikörper imponiert, d. h. wegen einer räumlichen Anpassung gewisser Molekülbezirke sich dem Antigen nähern und mit ihm durch elektrische und andersartige Kräfte (Dipolinduktion) binden kann. Im Falle der Virusproteine ist die Beeinflussung der synthetischen Vorgänge in den Wirtszellen viel tiefer, sie betrifft nicht nur gewisse Exogruppen des Eiweißmoleküls, sondern das ganze Molekülgebäude, welches seinerseits die weiteren Synthesen in immer neuen Zellen gestalten kann.

Ein Antikörpermolekül ist also ein Globulinmolekül mit einer gegebenen, unter Einfluß der determinanten Gruppe des Antigens entstandenen Verteilung von polaren Gruppen an gewissen Oberflächenbezirken. Es soll damit nicht behauptet werden, daß während der Entstehung der Antikörper in den dazu befähigten Geweben (wahrscheinlich im reticuloendothelialen System) eine einfache Verwandlung von Globulinmolekülen in Antikörpermoleküle stattfindet. Man kann mit HAUROWITZ annehmen, daß das unlösliche Zellgerüst in solchen Geweben normalerweise eine unveränderliche Matrix darstellt, welche die Bildung der Globuline immer in der gleichen Weise, mit einer artspezifischen Anordnung der polaren Gruppen, Lagerung der Ketten usw. lenkt. Durch Ablagerung des Antigens, mit seinem spezifischen Gitter polarer Kräfte, am Zellgerüst wird dieser Vorgang gestört und dann entstehen Globuline, deren Oberfläche an gewissen Stellen nicht mehr dem Muster des normalen Zellgerüsts, sondern dem Gitter des Antigens angepaßt ist. „Die Oberfläche des neuen Globulinteilchens wird also dem determinanten Oberflächenbezirk des Antigens angepaßt sein wie etwa eine Galvanoplastik einer kompliziert geformten Elektrode.“ Die Endgruppen des Antigens sind für die Antikörperentstehung belanglos, ebenso wie die Endgruppen des Antikörpers für die Antigen-Antikörperreaktion. Es ist wirklich eine Neubildung von Globulinen nach einem neuen Vorbild (den determinanten Gruppen des Antigens), also eine gerichtete Synthese anzunehmen. Deshalb ist das neue Globulin manchmal nicht nur in Beziehung auf das Gitter polarer Kräfte auf einigen Oberflächenbezirken, sondern auch in anderer Hinsicht von den normalen Globulinen abweichend. HEIDELBERGER und PEDERSEN haben mit der Ultrazentrifuge das Molekulargewicht einiger

Antikörper bestimmt und gefunden, daß im Kaninchenserum wohl eine volle Gleichheit des Molekulargewichtes des normalen und des zu Antikörper geprägten Globulins besteht; im Pferdeserum dagegen gewisse Antikörper (Pneumokokkenantikörper) ein viel höheres Molekulargewicht haben. Später hat KABAT diese Ergebnisse bestätigt und erweitert: Pferde, Ochsen und Schweine weisen Antikörper mit einem Molekulargewicht von ungefähr 900 000 auf; während bei Menschen, Affen und Kaninchen die Antikörper ein Molekulargewicht besitzen, das demjenigen gewisser normaler Globulinfraktionen entspricht (ungefähr 160 000). Eine elektrophoretische Studie von TISELIUS und KABAT bringt den Beweis, daß bei Pferden ein neues Serumprotein als Träger der Antikörperfunktion vorkommt. Die *synthetische* oder *epigenetische Theorie* der Antikörperbildung scheint mir sehr geeignet diese Tatsachen zu erklären. Das Antigen stört in mehrfacher Weise den Vorgang der Plasmaproteinsynthese; es können vom Zellgerüste durch verschiedenartige Reizwirkungen des Antigens *unreife* Plasmaproteine abgelöst werden oder Bedingungen geschaffen werden, die die Entstehung größerer Moleküle oder die Aggregation schon fertiger Moleküle veranlassen.

Auch je nach dem *Stadium* des immunisatorischen Vorganges können verschiedenartige Proteine als Antikörper abgelöst werden; so sind nach ROSENHEIM die H-Typhusagglutinine, die nach einer verlängerten Immunisierung gewonnen werden, dem Trypsin und Pepsin widerstandsfähiger als die im Anfange der Behandlung gewonnenen. Die Verfasserin denkt dabei an eine Molekülveränderung bei der Antikörperbildung, die im Anfange nur die oberflächlich liegenden Aminosäureketten betrifft, die später aber auch tiefere Molekülteile einschließt. Die Schlußfolgerungen von ROSENHEIM entsprechen nicht vollständig unseren heutigen Kenntnissen über die Funktion der Proteinase; jedenfalls scheinen sie geeignet, eine fortschreitende Veränderung des Antikörpermoleküls während der Immunisierung nachzuweisen.

Die synthetischen Theorie der Antikörperbildung wird durch die neuesten mikroskopischen Beobachtungen von F. SABIN gestützt; ein gefärbtes Antigen (Azoprotein) wurde geimpft, sein Schicksal in den Leber-, Milz- und Lymphdrüsenzellen verfolgt. Die Antikörper erscheinen im Blute, wenn das Antigen aus den Zellen verschwunden ist; sie stellen deutlich das Produkt eines synthetischen Vorganges im Zellencytoplasma unter dem Einfluß des Antigens dar.

Auch MORIYAMA, MORIYAMA und ÔHASHI (1) haben auf die Ähnlichkeit der Vorgänge bei der Antikörperbildung mit den Erscheinungen der Virusproteinvermehrung hingewiesen. ZIRONI hat mit Recht die Paragglutination als ein ähnliches Phänomen betrachtet, wo eine Keimart die Bildung ihrer eigenen Antigenstrukturen einer anderen, zusammen lebenden Bakterienart auferlegt. Die hier in Frage kommenden Antigene besitzen allerdings nicht immer oder nicht ausschließlich eine Eiweißnatur. Es handelt sich stets um mit dem *Kopieren* vergleichbare Phänomene, d. h. um Synthese von besonders nach einem gegebenen Vorbild geprägten Proteinen, wie wir sie auch bei der Vermehrung der Gene gefunden haben.

VI. Die Übertragbarkeit der Denaturierungsvorgänge.

Wir haben gesehen, daß bei einigen hochbedeutsamen biologischen Vorgängen eine Übertragung struktureller Eigenschaften von einem Substrat zu

einem anderen angenommen werden muß. Es handelt sich dabei um lebende Substrate, die eine klare Übersicht der Erscheinungen nicht immer zulassen. Nun müssen wir zufügen, daß nach neuesten Forschungsergebnissen die Eiweißkörper im allgemeinen zu gewissen anscheinend *übertragbaren Umformungen* neigen; so daß die Anstellung von nützlichen, es sei auch mit Vorsicht zu bewertenden Modellversuchen möglich ist.

E. BAUR und E. HERZFELD hatten vor vielen Jahren bei der Labgerinnung der Milch Erscheinungen beobachtet, die als Ausdruck einer Autokatalyse mit Labneubildung während der Gerinnung und einer räumlichen Ausbreitung des einmal eingeleiteten Vorganges gedeutet wurden (s. auch S. 31). Dann hat A. FISCHER (2) bei der Blutgerinnung folgende Beobachtung gemacht: Wenn man ein gerinnungserregendes Lipoid dem reinen normalerweise flüssigen Vogelplasma zusetzt, tritt bald Gerinnung ein; wenn man *vor* der Gerinnung eine kleine Quote aus dem Gemisch entnimmt und sie in neues flüssiges Plasma bringt, hat man gleichfalls Gerinnung; diese Übertragung kann beliebige Male wiederholt werden, es ist also eine Art *Überimpfung* des gerinnenden Prinzips möglich, die serienweise stattfindet, als ob das genannte Prinzip sozusagen züchtbar wäre. Die Möglichkeit der Überimpfung hört mit der stattgehabten Gerinnung auf. Dann hat FISCHER (3, 4) die Hitzedenaturierung des Eiweißes in derselben Weise übertragbar gefunden; er nimmt ja an, daß die Blutgerinnung einem echten Denaturierungsvorgange zur Seite zu stellen ist. Genau wie bei der Blutgerinnung ließ sich durch Wärmewirkung die Bildung einer Reaktionsform des Eiweißes nachweisen, welche die Denaturierung von denselben Eiweißkörpern (Serumglobulin, Eieralbumin) fördert. Wenn man den Denaturierungsvorgang in einer Eiweißlösung durch Erwärmung (70°) einleitet, ist es möglich, durch Übertragung einer kleinen Menge aus dieser Lösung in eine zweite Lösung von nativem Eiweiß, die dann ebenfalls erwärmt wird, den Denaturierungsvorgang auf diese zweite Lösung fortzupflanzen. Die Wärmedenaturierung der Proteine wird von FISCHER als Kettenreaktion aufgefaßt; es sollten sich dabei Zwischenprodukte bilden, die unter sich und mit den Ausgangs- und Endstoffen reagieren und den weiteren Verlauf der Reaktion beschleunigen können.

Ich (9) habe eine Reihe Untersuchungen über die Hitzedenaturierung angestellt, um einerseits sie mit den oben (Abschnitt IV) erwähnten, durch Wasserstoffperoxyd hervorgerufenen Veränderungen zu vergleichen und andererseits die FISCHERSchen Angaben zu kontrollieren. Ich habe vorgezogen, meistens nicht mit reinen Proteinen, die nach den heute herrschenden Ansichten (Abschnitt II, S. 2) künstliche, schon teilweise denaturierte Produkte darstellen, sondern mit Blutserum, d. h. mit einem natürlichen Proteinsystem zu arbeiten.

Ich habe mit Pferdeserum gearbeitet und bin meistens so vorgegangen, daß ich eine 1 : 5-Serumverdünnung (mit physiologischer NaCl-Lösung) hergestellt habe, sie auf 70° 2 Stunden lang erhitzt und die nephelometrische Kurve (Zeiß-Stufenphotometer) des normalen Denaturierungsprozesses daraus aufgestellt habe. Nach 20 Minuten seit Beginn der Erhitzungsperiode wurde eine kleine Menge entnommen („Keim“), welche einer in derselben Weise hergestellten und erwärmten Serumverdünnung zugesetzt wurde; die daraus aufgestellte nephelometrische Kurve stellt den durch den „Keim“ beeinflussten Denaturierungsvorgang dar. Wirklich kann man eine Steigerung der Geschwindigkeit

des Denaturierungsvorganges durch die kleine übertragene denaturierende Proteinmenge beobachten. Die gewählte Zeit für die Entnahme des Keimes (20 Minuten) scheint am günstigsten zu sein. Ein strenger Zusammenhang zwischen Keimgröße und Beschleunigungsgrad besteht nicht. Wenn die durch Ammonsulfathalbsättigung ge-

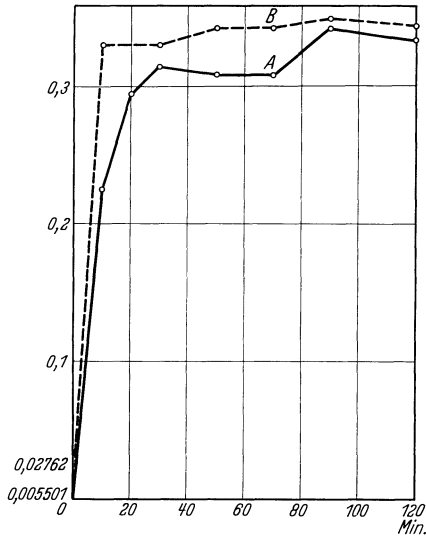


Abb. 4.

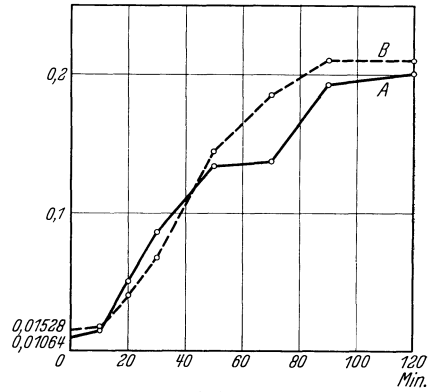


Abb. 5.

trennten Serumglobuline und Albumine untersucht werden, bekommt man nur mit den ersteren deutliche (vielleicht etwas abgeschwächte) Resultate im Sinne einer Übertragung.

Eine mehrmalige serienweise Übertragung gelang nicht deutlich (Ver-

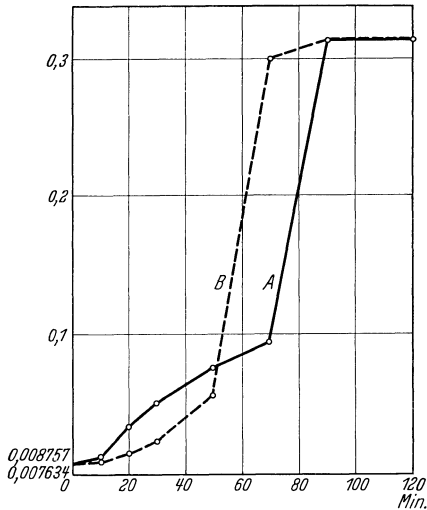


Abb. 6.

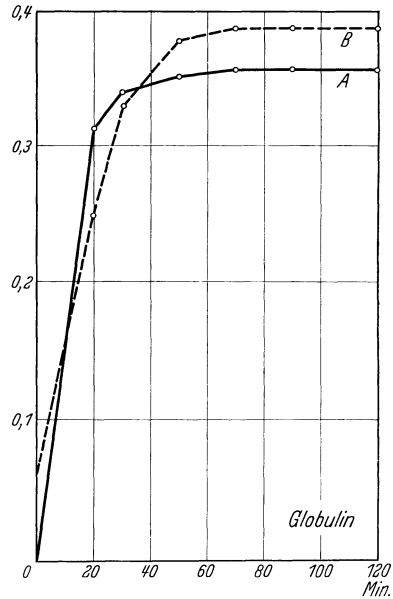


Abb. 7.

stärkung bei der dritten Übertragung, dann Einschaltung hemmender oder störender Faktoren).

Man darf also annehmen, daß bei der Hitzedenaturierung Zwischenprodukte entstehen, die den weiteren Verlauf dieses Molekülumformungsvorganges beeinflussen. Ob eine echte Kettenreaktion oder eher eine Art Modellierung des sehr gestaltungsfähigen Molekülgefüges durch ein schon umgeformtes Molekül oder Molekülbruchstücke vorliegt, möchte ich dahingestellt sein lassen. Es ist selbstverständlich, daß größere Moleküle oder kompliziertere Knäuel von Hauptvalenzketten, wie die Globuline im Vergleiche mit den Albuminen sind, leichter einen solchen Vorgang zu erkennen gestatten.

Es seien hier 4 Abbildungen (Abb. 4—7) aus meiner Arbeit wiedergegeben, wo stets Kurve A (ausgezogene) den normalen, nephelometrisch verfolgten Trübungs Vorgang in der Serumverdünnung (Zeit in Minuten auf der Abszisse, absolute Trübung auf der Ordinate) darstellt; Kurve B (gestrichelte) den durch den „Keim“ beeinflussten Vorgang veranschaulicht. Letztere Kurve ist stets *überlegen* der Kurve A; der Abstand, der im Anfang ganz klein ist (leichte Trübung durch den Zusatz des schon etwas getrüben „Keimes“), wächst immer deutlich. Ein denaturierender Eiweißkörper kann also eine induzierende Einwirkung auf die Denaturierung von einer genuinen Eiweißlösung ausüben.

Nach weiteren Untersuchungen scheint es, daß auch die Serumbestrahlung mit ultravioletten Strahlen eine in derselben Weise übertragbare Veränderung hervorruft, was eine gewisse Bedeutung beanspruchen dürfte, denn diese Strahlen gelten als ein mutationsauslösendes und krebserregendes Agens, d. h. können gewisse übertragbare (vererbare) Zellenveränderungen in Gang setzen. Abb. 8 gibt einen solchen Versuch wieder: eine 1 : 50 Pferdeserumverdünnung wird mit Quarzlampe (25 cm Entfernung) bestrahlt (Kurve A); ein „Keim“ im Betrage von 1 ccm Flüssigkeit wird nach 30 Minuten Bestrahlung von A in eine zweite Portion Serumverdünnung eingegossen, die dann gleichfalls bestrahlt wird (Kurve B). Kurve C stellt denselben Versuch, aber mit kleinerem „Keime“ (0,5 ccm) dar. Man sieht deutlich das schnellere Ansteigen der nephelometrischen Kurven bei B und C, also in den Fällen des Zusatzes einer kleinen Menge des schon durch die Bestrahlung veränderten Eiweißes.

Man könnte die Einwendung machen, daß das, was wir nephelometrisch messen, nicht der eigentliche Denaturierungsvorgang ist, sondern die solchen Vorgänge folgende Eiweißfällung. Solche Einwendung ist tatsächlich von RAJEWSKY gemacht worden, der in ganz richtiger Weise den primären Denaturierungsvorgang, die Aggregatbildung und die Ausflockung (Trübung) unterscheidet. Freilich könnte der sogenannte „Keim“, der schon teilweise ausgeflocktes Eiweiß mitbringt, Gerinnungszentra in der zweiten Eiweißlösung

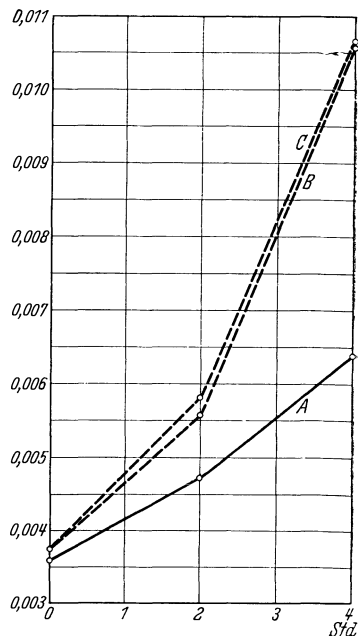


Abb. 8.

schaffen und einfach die Ausflockung begünstigen. Über den primären Molekülumformungsvorgang wüßten wir dann nichts Bestimmtes. FISCHER (3) hat schon versucht, diesen Einwand zu entkräften, indem er mit einer unmittelbar nicht thermisch ausflockbaren Eiweißlösung (reinem, elektrolytenfreiem Eieralbumin) gearbeitet hat und die Ausflockung erst nach vollendetem Versuch, durch Elektrolytenzusatz, veranlaßt hat. Ich habe mit reinen Proteinen im allgemeinen keine günstigen Resultate gehabt und denke, daß das Induktionsphänomen mehr die komplexen Eiweißsysteme (Serumrosin im Sinne R. J. BLOCKS; Globulin, das vielleicht kein einheitliches Eiweiß darstellt und sicherlich größere Moleküle als Serumalbumin besitzt) betrifft oder dort am besten nachweisbar ist. Es ist wohl möglich, daß auch die Versuchsanordnung nach FISCHER doch zum Ziele bringe und die Differenzierung zwischen dem eigentlichen Denaturierungsvorgang und der groben physikalischen Zustandsveränderung erlaube. Daß aber der sogenannte Keim nicht einfach die Enderscheinung, die Ausflockung, beeinflusst, ist durch verschiedene Tatsachen wahrscheinlich gemacht; so die relative Unabhängigkeit des Induktionsphänomens von der Größe des „Keimes“ und die nicht selten zu beobachtende Durchkreuzung der Kurven (Abb. 5, 6, 7), welche beweisen dürfte, daß im Anfange die Keimwirkung eher eine ausflockungshemmende ist. Nach Versuchen, die noch nicht abgeschlossen sind, wird das Phänomen auch von Organproteinen dargeboten. Es ist also erlaubt, hier einen *in vitro*-Modellversuch zu ersehen, der geeignet ist, viele der erwähnten biologischen Vorgänge zu verdeutlichen, wo ebenfalls eine strukturelle Veränderung eines Proteins durch eine Art Induktion auf andere Proteinsysteme fortgepflanzt wird. Natürlich hat der Modellversuch sehr bescheidene Wirkungsmöglichkeiten im Vergleiche mit den biologischen Vorgängen, bei denen die umformende Beeinflussung das lebendige Zellengerüst trifft und in den regen Auf- und Umbau der Proteinsysteme eingreift.

VII. Die energieliefernden Reaktionen des Wachstums.

Nach dem zweiten Hauptsatze der Thermodynamik muß bei jedem Vorgange eine Abnahme der freien Energie stattfinden, d. h. muß ΔF (Veränderung der freien Energie) einen *negativen* Wert annehmen. Nun gibt es im Organismus Reaktionen, die mit einem Gewinne der freien Energie einhergehen, bei denen also ΔF positiv ausfällt. Solche Reaktionen können nicht freiwillig verlaufen, sie müssen unbedingt mit anderen Reaktionen gekoppelt sein, die eine Abnahme der freien Energie mit sich bringen und sogar die ersten Reaktionen energetisch überkompensieren können, so daß das Netto-Gesamtresultat eine negative Veränderung des ΔF -Wertes darstellt. Man kann einfach sagen, daß einige Reaktionen Energie absorbieren und deshalb mit energieliefernden Reaktionen gekoppelt werden müssen. So z. B. ist die Harnstoffbildung aus CO_2 und NH_3 ein Vorgang, bei dem ΔF positiv ist, welcher deshalb nicht freiwillig verlaufen kann und andere, die freie Energie vermindernde Reaktionen voraussetzt. BORSOOK und HUFFMAN bemerken, daß die Harnstoffbildung physiologisch eine katabolische Reaktion ist; aber energetisch eher eine anabolische, weil ein Gewinn an freier Energie vorliegt, der gedeckt werden muß. Deshalb möchten diese Forscher die geläufige Unterscheidung zwischen anabolischen und katabolischen Vorgängen in der Physiologie aufgeben und schlagen eine solche

Unterscheidung vor: Vorgänge, die mit Abnahme der freien Energie verlaufen, und Vorgänge, die mit Zunahme der freien Energie eingehen, die also *Halbreaktionen* mit positivem ΔF -Werte darstellen und die *treibende Kraft* einer anderen Reaktion benötigen, um eine Negativität von ΔF zu ergeben. Nun ist die Synthese der Peptidbindung aus Aminosäuren, auf die es bei der Proteinsynthese besonders ankommt, eben eine Reaktion dieser zweiten Klasse. Es genügt also nicht, daß durch auswählende und orientierende Kräfte die Aminosäuren an die richtige Stelle geführt werden; es genügt auch nicht, daß enzymatische Kräfte (Abschnitt IV, S. 21) zur Verfügung stehen, um die Verkettung zu beschleunigen. Die Enzyme geben keine Energie an das System ab, sie können energetische Gefälle nicht schaffen. Es muß auch eine *treibende Kraft* da sein, von energieliefernden Reaktionen dargestellt, d. h. von Reaktionen, die fortwährend die Energieübertragung besorgen. Wenn solche Reaktionen aufhören, dann hört jede Synthese auf und tritt sogar Autolyse ein.

Beim Wachstum, wo Zellenneubildung und Oberflächenzuwachs stattfinden, muß sicherlich eine beträchtliche Menge Energie verbraucht werden. Es ist also besonders wichtig, die Frage zu ergründen, welche die Quelle solcher Energie ist.

Die energieliefernden Reaktionen, die hier hauptsächlich diskutiert werden müssen, sind die Oxydation und die Glykolyse, je nachdem freier Sauerstoff an der Erhebung des energetischen Potentials teilnimmt oder nicht. Auf Grund einer einseitigen Betrachtung und manchmal sogar eines Mißverständnisses der Arbeiten von WARBURG, hat man die Glykolyse als die energieliefernde Reaktion beim Wachstum betrachtet. Man ist zur weiteren Annahme übergegangen, daß eine Hemmung der Atmungsvorgänge und ein Hervortreten der Glykolyse, also eines Spaltungsstoffwechsels, die Wachstumsvorgänge begünstigt oder schlechthin hervorruft, worauf eine *ischämische Theorie* der Krebsentstehung fußt (Verminderung des Blutzufusses verursacht eine Anoxybiose des Gewebes, und der vorwiegend anaerob gewordene Stoffwechsel löst die bösartige Entartung der Zelle aus). Man hat dabei Ursachen und Folgen verwechselt. Der anaerobe Stoffwechsel, der auch *trotz* der Gegenwart von Sauerstoff fort dauert (sogenannte *aerobe Glykolyse*), ist allen geschädigten Zellen eigen, welche die sehr strukturempfindliche Atmungsfunktion nicht mehr ausüben können, deshalb auch der Krebszelle, die nicht nur durch ihre starke Wucherungsfähigkeit und Aggressivität, sondern auch (und hier wahrscheinlich liegt ihr Rätsel) durch eine große Hinfälligkeit ausgezeichnet ist. Der vorwiegende Spaltungsstoffwechsel der Geschwulstzelle steht nicht mit den Wucherungsvorgängen in Zusammenhang, er ist eher auf die den Histologen schon lange her teilweise bekannten regressiven Veränderungen dieser schwerkranken Zelle zurückzuführen, wie ich (2) und mit POZZI (1) schon vor Jahren erkannte und wie DRUCKREY (1) und BIERICH (1) gleichfalls annehmen.

Wir verdanken DRUCKREY (2) und dann N. BROCK eine genauere Kenntnis des Stoffwechsels des geschädigten Gewebes; erste Anzeichen einer Schädigung sind eine *Steigerung* der Atmung und das Auftreten von Spaltprozessen (aerobe Glykolyse), dann erfolgt ein Stoffwechselabfall bei Fortbestehen der aeroben Glykolyse. BROCK, DRUCKREY und HERKEN haben diese Stoffwechselveränderungen am geschädigten Seeigeli bestätigt. Die anfängliche Steigerung der Oxydationsprozesse scheint hier mit einer Steigerung der Membrandurchlässigkeit

in Zusammenhang zu stehen. Die Befunde an den Geweben der höheren Tiere, insbesondere an Geschwülsten, sind nicht immer sehr übersichtlich; die anfängliche Atmungssteigerung ist schwer festzustellen, da wir meistens fortgeschrittene Stadien der Geschwulstbildung vor uns haben. Es ist wohl möglich, daß der anaerobe Stoffwechsel, der einer funktionellen Minderwertigkeit der Zelle entspricht, doch in gewissen Fällen *vorteilhaft* sein kann, so für die Tumorzellen, die manchmal eine schlechte Blutversorgung genießen und von ihrer Anpassung einer niederen Lebensstufe (ebenso wie gewisse Schmarotzer) Nutzen tragen können; so für die Embryonalzellen beim Säugetierembryo, der unter teilweise anaeroben Bedingungen lebt (BUMM) und deshalb eine sekundäre Anpassung solcher durch die Unvollständigkeit der Kreislaufvorrichtungen und der Sauerstoffversorgung bedingten Anoxybiose aufweist.

Die Arbeiten von WURMSER haben die theoretische Grundlage für die Auffassung gegeben, daß die Oxydationen die zur Synthese der Protoplasmabestandteile nötige Energie liefern. Die Auffassung dieses Forschers, daß im Organismus Oxydationen vorkommen, die von der Synthese unabhängig sind und mehr Abbauvorgängen entsprechen, und Oxydationen, die mit Synthesen gebunden sind, scheint mir sehr klar und fruchtbringend.

Die scharfen Überlegungen von E. BUSY, der viele in der Literatur zerstreute Beobachtungen ansammelte und einer kritischen Durchsicht unterzog, lassen die Bedeutung der Sauerstoffkonzentration im Zellenmilieu für die Wucherungsvorgänge im normalen und pathologischen Leben erkennen.

Wir wollen hier einige Tatsachen anführen, welche die Verknüpfung von Oxydationssteigerung (Atmungssteigerung) und Neubildung lebender Substanz beweisen.

a) Bei Hefen haben LIEBEN, FÜRTH und LIEBEN, LIEBEN und GETREUER nachgewiesen, daß Schüttelung in Gegenwart von O_2 Milchsäure und Aldehyde zum Verschwinden bringt und Zunahme des Hefetrockengewichtes hervorruft: eine Eiweißsynthese aus den Aminosäuren unter Benutzung der durch die Oxydation der Milchsäure und der Aldehyde freigemachten Energie wird angenommen.

b) Die Beobachtungen von MOTHES zeigen bei Pflanzen, daß der Zutritt von O_2 die Proteinsynthese begünstigt. Gewisse Stoffe könnten als Regulatoren des Eiweißumsatzes dienen, in aufbauendem oder abbauendem Sinne, je nach dem Redoxpotential (s. Abschnitt IV, S. 23). In einer Arbeit von CHESLEY über Wirkung des Lichtes und der Röntgenstrahlen auf Weizensproßlinge wird die Atmungsmessung als Ausdruck des Wachstums betrachtet und benutzt.

c) Ein gutes Wachstum der Metazoengewebskulturen unter anaeroben Bedingungen wurde von LASER beobachtet; LIPMANN hat aber die Frage gründlich studiert und ist zum Schluß gekommen, daß das Wachstum unter vollständig anaeroben Bedingungen möglich, aber sehr gering ist (bei auf ein Drittel reduzierter Atmung ist das Wachstum auf die Hälfte gefallen). LIPMANN hält die Annahme der Glykolyse als wachstumsspezifische Reaktion als unwahrscheinlich. Die Beobachtungen von LASER konnten auch von HAVARD und KENDAL nicht bestätigt werden; im allgemeinen war das Wachstum des embryonalen Hühnerherzgewebes nach diesen Forschern desto spärlicher, je niedriger das E_h im Nährboden war. Es ist vielleicht interessant auf eine ältere Arbeit von BARTA hinzuweisen, der Lymphdrüsengewebe züchtete und verschiedene

Bilder, je nach der Dicke der Gewebemassen und die Zugänglichkeit des Sauerstoffes, beobachtete; in der Tiefe gab es nämlich wenige oder keine Mitosen, eher wuchsen große hypertrophische Zellen, manchmal echte Riesenzellen mit Fetttropfen. Es scheint, daß freie Sauerstoffzufuhr, und zwar in einem gegebenen Optimum des Druckes, zur normalen Zellenwucherung nötig sei.

Es gibt Farbstoffe der Thiazin- und Phenazinreihe, die nach den Untersuchungen von HARROP und BARRON, FRIEDHEIM, DICKENS an Zellsuspensionen und Gewebeschnitten die Atmung stark zu steigern vermögen: Methylenblau, Thionin, Pyocyanin. Der letztere Farbstoff wirkt in Gegenwart von Glucose (FRIEDHEIM) und kann nicht nur die Atmungswerte der Zelle stark erhöhen, sondern auch die aerobe Glykolyse hemmen (DICKENS). Wir haben deshalb untersuchen wollen, ob und inwieweit solche Farbstoffe die Wachstumsvorgänge beeinflussen können. Was die Wirkung auf Gewebekulturen anbetrifft, haben BELTRAMI (die mit Thionin arbeitete) und SORESINA (der mit Pyocyanin arbeitete) eine Wachstumssteigerung der Hühnerembryofibroblastenkulturen deutlich beobachtet. Man muß mit Farbstoffkonzentrationen arbeiten, die die toxische Wirkung der Substanz auszuschalten erlauben (für Thionin 1 : 500000; für Pyocyanin 1 : 300000). Abb. 9 zeigt die Thioninwirkung auf Explantate nach 4 Tagen seit der Überimpfung der Kulturen: man sieht wie gering das Wachstum einer Kontrollkultur im Vergleich mit 3 behandelten Kulturen ist, welche durch ihre Größe im Gesichtsfelde nicht mehr passen und eine kräftige Fibroblastenwanderung erkennen lassen. Abb. 10 läßt die Einwirkung von Pyocyanin erkennen (c und f sind unbehandelte Kontrollkulturen, a, b, d, e die behandelten Kulturen: 20 Stunden Wachstum). Aus der Arbeit von SORESINA sei auch eine schematische Darstellung des Kulturwachstums entnommen (Abb. 11): jede Kultur ist durch eine Säule dargestellt (weißer Teil: ursprüngliches Explantat; schraffierter Teil: Wachstumszone); rechts sind (2 einzelstehende Säulen) die Durchschnittswerte (ohne und mit Pyocyanin) abgebildet. Die Abbildung gibt die Resultate eines 48 Stunden dauernden Versuches wieder.

Das von RUNNSTRÖM am Seeigelei studierte Pyocyanin scheint den cyanwasserstoffunempfindlichen Teil der Atmung zu steigern (Dehydrasewirkung); die Eiteilung und die Differenzierung scheinen dagegen mehr mit dem cyanwasserstoffempfindlichen Teil der Atmung zusammenzuhängen. In den Versuchen von SORESINA sehen wir nun, daß ein Wachstum ohne Differenzierung (wie das der Explantate ist) durch Pyocyanin begünstigt wird. Wir werden aber bald sehen, daß auch ein mit Differenzierung verbundenes Wachstum beeinflußt werden kann. Jedenfalls sind diese Atmungskatalysatoren auch Gewebekulturwachstumskatalysatoren. Es sei anerkannt, daß andere, und zwar physiologische Atmungskatalysatoren, wie Flavin und Cytochrom, nach den Versuchen von SILVA-LAFRENTZ keine Wachstumssteigerung hervorriefen.

Ich möchte endlich erwähnen, daß ZWEIBAUM und SZEJNMAN die Unzulänglichkeit der Sauerstoffzufuhr als eine der Bedingungen betrachten, die in den Gewebekulturen zweikernige Zellen, als einen Ausdruck der gestörten Teilung, erscheinen lassen. Auch in den Explantaten kann also nur eine regelmäßige Atmung den normalen Verlauf der Aufbauvorgänge des Protoplasmas gestatten.

d) Das Phänomen der Atmungssteigerung des Seeigeleies nach der Befruchtung (WARBURG, 1915) ist wohlbekannt. Wachstum und Differenzierung brauchen einen regulären Sauerstoffverbrauch, wenn auch bei verschiedenen Seeigelarten

das Phänomen verschieden ausgesprochen ist (WHITAKER). Die Versuche von DRASTICH zeigen, daß bei zunehmendem O_2 -Partialdruck die Entwicklung bis zu einem gewissen Punkte begünstigt wird.

Der O_2 -Verbrauch während der Entwicklung der Eier verschiedener Tierarten ist in den zusammenfassenden Werken von NEEDHAM gründlich erörtert; ebenso

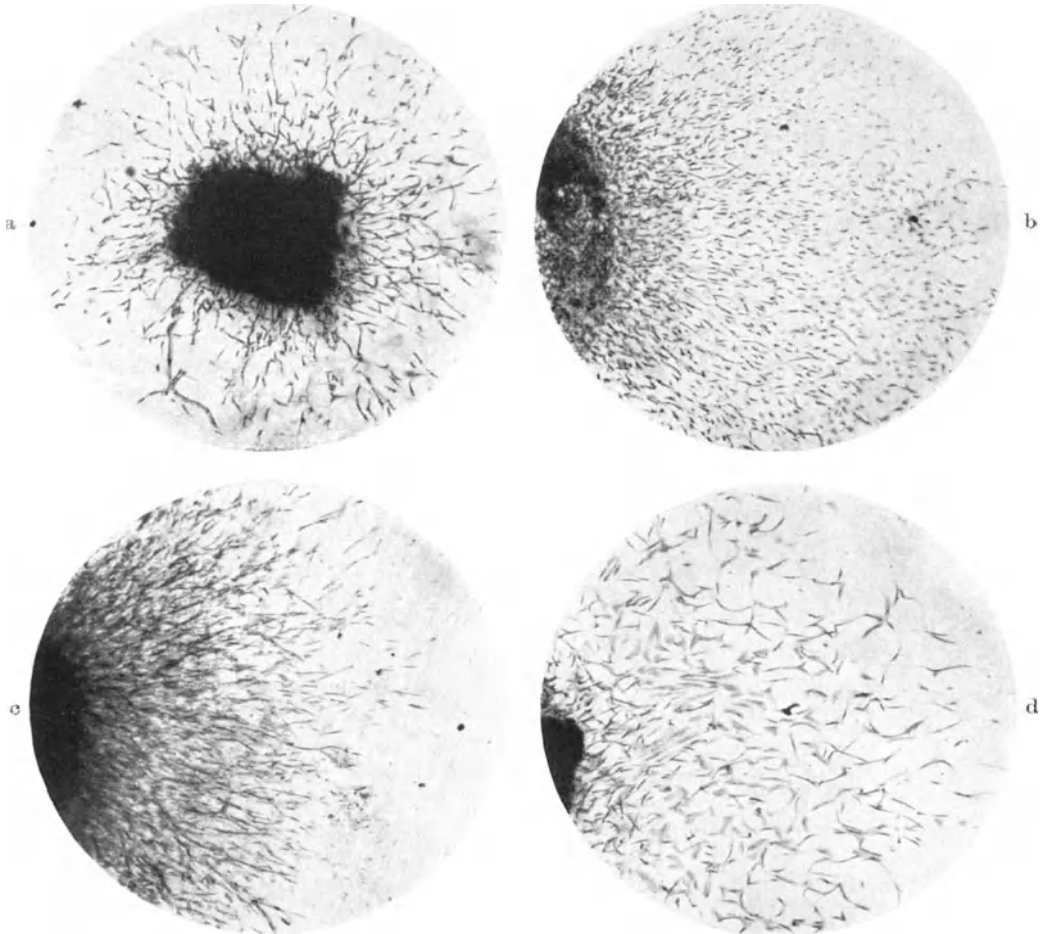


Abb. 9. Hühnerembryokulturen (4 Tage alt).
a Kontrolle; b, c, d Thioninbehandelte Kulturen.

wie die Frage der stärkeren Atmung der sogenannten Organisatoren im Vergleich mit anderen Embryoteilen. Ich kann hier nicht auf die nicht immer klaren Verhältnisse eingehen. Aus der neuesten Literatur möchte ich die Angaben von A. SPIRITO entnehmen, welcher das anaerobe Leben gewisser Entwicklungsstadien bei *Bufo* auf das Vorhandensein von Sauerstoffreserven zurückführen konnte und eine anaerobe Glykolyse ausschließen zu dürfen glaubte; insbesondere aber die Beobachtungen von DEOTTO (1) über den Einfluß der oben-

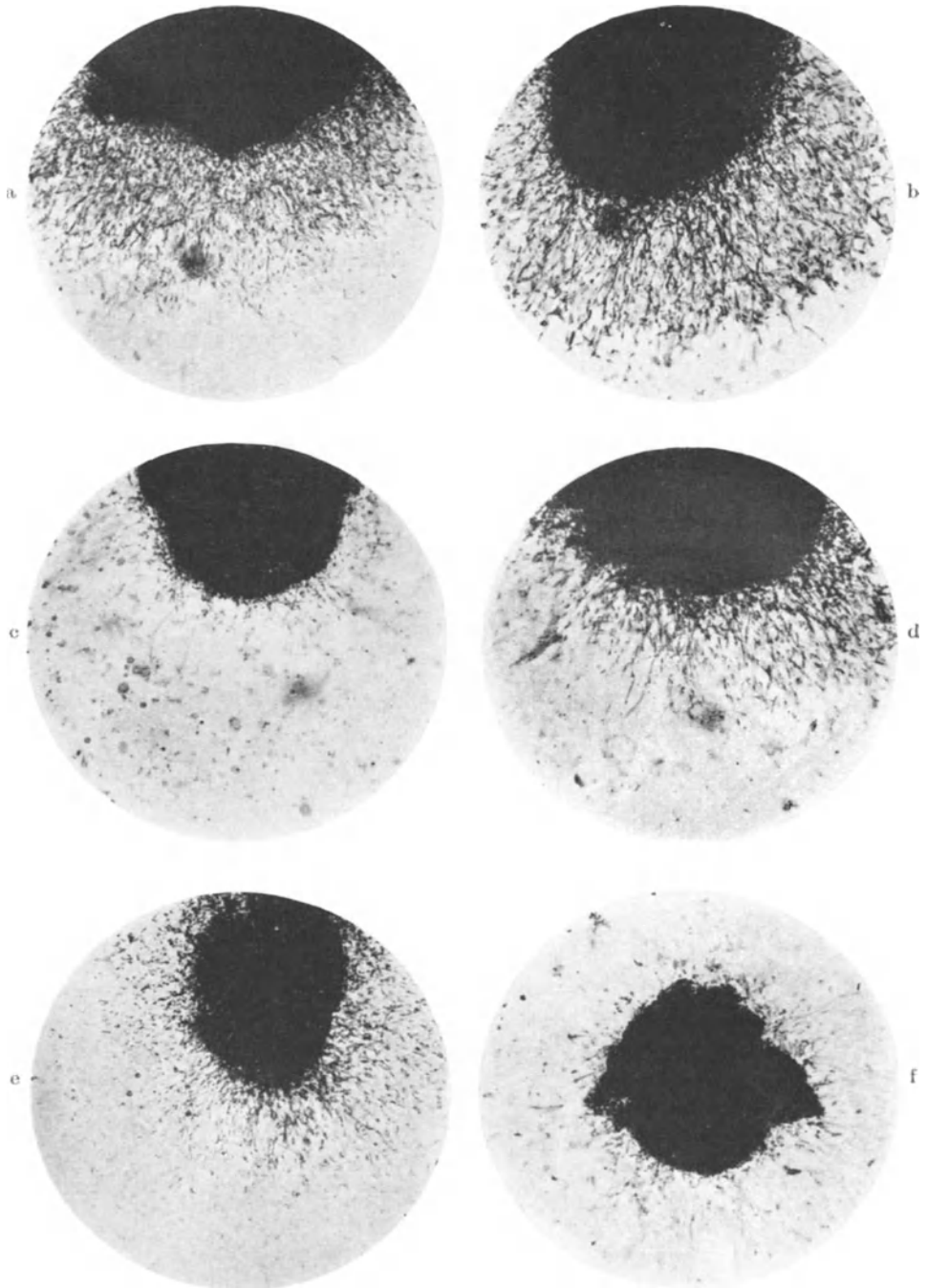


Abb. 10. Hühnerembryokulturen (20 Stunden alt).
c, f Kontrollen; a, b, d, e Pyocyaninbehandelte Kulturen.

genannten Farbstoffe auf die Entwicklung des befruchteten Eies vom Seeigel *Paracentrotus lividus*. Wie bei c schon angedeutet, schien es aus älteren Arbeiten (RUNNSTRÖM), daß diese als künstliche Dehydrasen wirkenden Farbstoffe das mit Differenzierung einhergehende Wachstum (Embryonalwachstum) nicht zu beeinflussen vermögen. Nun hat DEOTTO, mit geeigneten Konzentrationen

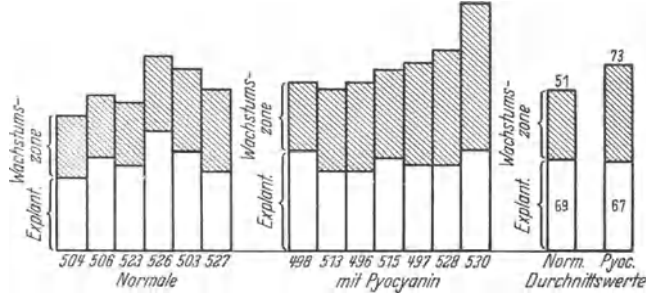


Abb. 11. Schematische Darstellung des unbeeinflussten und pyocyaninbeeinflussten Hühnerembryokulturwachstums (Erklärung im Texte).

(1 : 160000—1 : 640000) des Farbstoffes arbeitend, auch für den Fall der Embryonalentwicklung die begünstigende Wirkung des Thionins und des Pyocyanins deutlich festgestellt. Es sind freilich nicht die ersten Stufen, die beeinflusst werden, sondern die Gastrula- und Pluteusstadien. Die behandelten Eier zeigen im Vergleich mit den Kontrolleiern keinen Unterschied bis zur Blastulabildung; dann aber kommt bei den ersteren eine deutliche Beschleunigung der Entwicklung vor, die Gastrula- und Pluteusstadien werden früher erreicht. Folgende Tabelle gibt Aufschluß darüber:

Stunden die bis zur Erreichung des Gastrula- und Pluteusstadiums verlaufen:

Behandlung	Versuch 1 Temperatur 5—14°		Versuch 2 Temperatur 20—22°		Versuch 3 Temperatur 5—14°		Versuch 4 Temperatur 20—22°	
	Gastr.	Plut.	Gastr.	Plut.	Gastr.	Plut.	Gastr.	Plut.
Kontrolle	80	— ¹	14	52	44	104	20	64
Pyocyanin								
1 : 160 000	64	124	10	52	36	76	14	52
1 : 320 000	56	104	10	48	32	76	12	52
1 : 640 000	56	104	10	48	32	70	12	52
Thionin								
1 : 160 000	56	124	10	48	40	88	16	56
1 : 320 000	56	124	10	48	36	80	14	56
1 : 640 000	56	124	10	48	36	80	14	52

¹ Keine Pluteus entwickelten sich.

e) Die Regenerationsvorgänge, die eine rasche Synthese von Eiweiß mit sich bringen, werden durch eine gute O₂-Versorgung begünstigt (Zusammenfassung bei KORSCHULT für die niederen Tiere). MORPURGO (1) hat schon lange her (1890) die sehr deutliche begünstigende Wirkung der Hyperämie, die eben eine größere O₂-Zufuhr zu den Geweben bedeutet, auf die Regenerationsvorgänge bei den Säugetieren nachgewiesen.

BORGER hat die Beziehungen zwischen Gewebsatmung und Regeneration untersucht, um festzustellen, ob der konstitutionell und individuell bedingte

Verbrauch des Sauerstoffes die als Maß der Lebenstüchtigkeit betrachteten Heilungsvorgänge bei einer Schnittwunde zu beeinflussen vermag. Er hat die Atmungsgröße an Ohren weißer Mäuse nach WARBURG gemessen, indem er die mit einem scharfen Scherenschnitte abgetrennte Spitze als „Gewebsschnitte“ ohne weitere Vorbehandlung verwendete. Nach ungefähr 40 Stunden wurde dann der Stumpf des Ohres abgeschnitten und histologisch untersucht. Im allgemeinen schritt die Regeneration des Epithels schneller bei Tieren mit hohen Atmungsgrößen als bei solchen mit niedrigen Atmungsgrößen fort.

Beziehungen zwischen O_2 -Partialdruck und Mitose hat v. BALOGH in einer ausführlichen Untersuchung über Hautveränderungen beim menschlichen Rotze angenommen: die durch die schädigende Wirkung des *Bacillus mallei* hervorgerufene Stoffwechselerabsetzung würde nach diesem Forscher die schweren Kernveränderungen erklären.

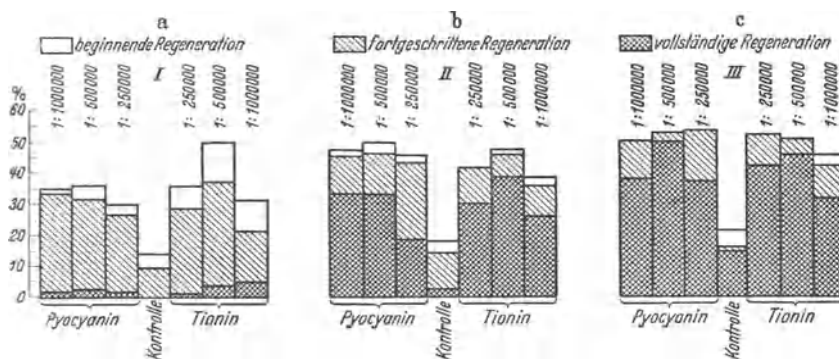


Abb. 12. Schematische Darstellung des Regenerationsgrades bei amputierten Nährpolypen der *Obelia*.

Eine ausführliche Arbeit von DEOTTO (2) behandelt den Einfluß der schon b) und c) erwähnten und auf andere Substrate angewandten Farbstoffe auf die Regenerationsvorgänge bei Hydrozoen (*Obelia*, *Tubularia*): eine fördernde Wirkung der als Atmungskatalysatoren funktionierenden Farbstoffe auf die Regeneration der Nährpolypen (*Obelia*) und der Stämme (*Tubularia*) ist wohl zu erkennen. Am deutlichsten liegen die Verhältnisse bei den *Obelia*-Versuchen. Die schematische Abbildung (12), wo der Regenerationsgrad der abgeschnittenen Nährpolypen durch die Höhe der rechteckigen Figuren dargestellt wird, veranschaulicht am besten die starke begünstigende Wirkung der zwei Farbstoffe (man hat dabei beginnende, fortgeschrittene und vollständige Regeneration mit Tentakelkranzbildung unterschieden).

f) Eine Reihe von Beobachtungen über Geschwulstwachstum verstärkt die Ansicht, daß die Atmung ursprünglich die Hauptreaktion darstellt, obwohl eben auf diesem Gebiete die Bedeutung der Glykolyse als energieliefernde Reaktion sich zu behaupten scheint. Wie schon im Anfange dieses Abschnittes auseinandergesetzt wurde, ist die Glykolyse einfach eine Notmaßnahme oder eine Anpassung einer cellulären Minderwertigkeit, die sich bei Tumoren auch in anderer Hinsicht äußert, so z. B. in der Unfähigkeit Fettsäuren zu verbrennen nach CIARANFI. Infolge der Zellenschädigung gibt es auf einer gewissen Stufe des Kohlehydratabbaues eine Störung, die die volle Benutzung der Glucose auch bei freiem Sauerstoffzutritt verhindert: deshalb die Bevorzugung der

Glykolyse (Spaltungsstoffwechsel), trotz den aeroben Bedingungen des Systems (*aerobe Glykolyse*), seitens der Tumor- und Granulomzellen und im allgemeinen aller labilen oder zerfallenden Zellen. Es gibt aber Tumoren, deren Zellen stark atmen. Wahrscheinlich treten nur spät, erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum, die Störung der Atmung und die Hemmung der PASTEURSchen Reaktion auf. Wenn die Zellen nicht allzu sehr geschädigt sind, kann man durch Verbesserung des Kreislaufes und durch Erhöhung der Sauerstoffzufuhr das Tumorwachstum steigern, den naiven Versuchen entgegen, die eine Heilung des Krebses durch eine vermutlich erzwungene Atmungssteigerung herbeiführen wollten. So haben eine Reihe von Arbeiten aus der Schule MORPURGOS nachgewiesen, daß die Hyperämie das Wachstum der Impfgeschwülste steigert (so z. B., wenn man Tieren eine Niere entnimmt und dann in die andere kompensatorisch hypertrophische und stark mit Blut versorgte Niere eine Geschwulst impft, hat man hier ein besonders üppiges Wachstum).

Nach LATTES kann ein Entzündungsherd in der Nähe eines Tumors eben durch die Hyperämie das Wachstum desselben begünstigen. Andererseits ist die Schlagaderunterbindung zum Zwecke der Wachstumshemmung bei gewissen Tumorlokalisationen von Chirurgen (TANSINI) vorgeschlagen und in Anwendung gebracht worden. LEINATI hat gefunden, daß die durch Schnitt des Sympathicusstranges am Halse erhaltene dauernde Hyperämie des Kaninchenohres die Erscheinung der Teerwarzen deutlich beschleunigt (dieser Forscher hat nie Teerkrebs bekommen, wahrscheinlich infolge der schwachen krebserregenden Wirksamkeit seines Teeres). MELLANBY schließt seine Versuche über Permanganatwirkung auf Krebszellen mit dem Hinweis, daß Glykolyse wenige Beziehung zum Wachstumsvermögen hat.

Wie schon gesagt, haben einige Forscher dem Spaltungsstoffwechsel eine pathogenetische Bedeutung im Sinne der ischämischen Theorie zugemessen. Das Studium der schon gebildeten Geschwülste gibt aber unsichere Auskunft über

die zur Bösartigkeit führenden Stoffwechselveränderungen; denn die Folgen der rein regressiven Zellveränderungen treten hier allzu stark hervor, verwickelte Verhältnisse schaffend (s. o.). Deshalb haben wir die ersten Stadien der Anwendung von krebserregenden Reizen, bis zum Erscheinen des deutlichen aggressiven Wachstums, untersuchen wollen. So hat DEOTTO (3) bei mehreren Kaninchen je ein Ohr mit Teer bepinselt, das andere Ohr als Kontrolle benutzend; dann nach verschiedenen Zeitperioden seit Beginn der Teerbehandlung die Bestimmung der Blutgase nach BARCROFT am arteriellen Blute und an Ohrvenenblut ausgeführt.

Kaninchen	O ₂ -Verbrauch	CO ₂ -Bildung
4	850,3	701,5
5	143,5	98,6
7	1264,5	—
9	399,8	219,3
10	748,7	—
12	353,7	368,4
13	819,7	792,7
Durchschnittswerte	513,4 ¹	436,1

¹ Nur aus den Werten der Kaninchen 4, 5, 9, 12, 13 (vollständige Gasanalyse) berechnet.

Die in der Zeiteinheit durch beide Organe fließende Blutmenge wurde gemessen, so daß wirklich der O₂-Verbrauch und die CO₂-Bildung im geteerten und im normalen Ohre festgestellt werden konnten. Aus der sehr ausführlichen Arbeit von DEOTTO entnehme ich die Zahlen der obenstehenden Tabelle.

Eine Zunahme der Oxydationsvorgänge wurde am geteerten Organe festgestellt, niemals konnte eine Periode der Herabsetzung der lokalen Verbrennungen unter der Einwirkung der Teerbehandlung beobachtet oder vermutet werden, auch nicht bei deutlichem Anfang der atypischen Wucherung. Bei mehreren ebenso geteerten Kaninchen wurden auch die Dehydrierungsvorgänge an der Haut des geteerten und des unbehandelten Ohres (Dinitrobenzolmethode nach LIPSCHITZ und Methylenblaumethode nach THUNBERG-AHLGREN) studiert, mit dem Ergebnis einer starken Steigerung dieser oxydoreduktiven Prozesse im geteerten Organe.

BORI hat dieselben Untersuchungen am mit Scharlachrotöl geimpften Kaninchenohre ausgeführt: hier, wo die Wucherungsvorgänge zur krebsigen Entartung *nicht* neigen, ist die Steigerung des oxydativen Stoffwechsels weniger ausgesprochen, obwohl einige Male deutlich feststellbar.

Es sei auch auf eine interessante Versuchsreihe von TARANTINO und MANGANOTTI hingewiesen: Kaninchen wurden mit Benzpyren bepinselt, an Hautschnitten Atmungsgröße und Glykolyse nach WARBURG bestimmt: die Atmung fällt in den ersten Wochen, steigt dann wieder beinahe zum Anfangswerte (Beobachtungen bis zum 110. Tage; wucherungsauslösende Wirkung des Bp. bei Kaninchen sehr gering); mäßige Steigerung der anaeroben und vorübergehende leichte Steigerung der aeroben Glykolyse: also keine deutliche *dauernde* Neigung zum Hervortreten eines anaeroben Stoffwechsels.

Diese Untersuchungen, die die erste Entstehung der zuerst geordneten, dann bösartigen Gewebewucherung zu überraschen versuchen, haben sicherlich mehr Bedeutung als die zahlreichen an fertigen, manchmal stark nekrotischen Tumoren bis jetzt ausgeführten Stoffwechsellmessungen. Insbesondere beanspruchen die von DEOTTO *in vivo*, nicht an überlebenden Gewebeschnitten, ausgeführten Untersuchungen die größte Aufmerksamkeit. Ich würde nicht behaupten, daß eine Zunahme der Sauerstoffversorgung an gewissen Geweben die Krebsentstehung veranlaßt (etwa im Sinne von C. S. ENGEL); ich denke eher, daß eine durch irgendeinen Mechanismus erhöhte Atmung die Wirkung der cancerogenen Faktoren begünstigt bzw. erlaubt.

Man kann die meines Erachtens wichtige Beobachtung von FIESER im Auge behalten, wonach die krebserregenden Kohlenwasserstoffe (im Gegensatz zu den nicht krebserregenden) durch Bleitetraacetat leicht oxydierbar sind: dieser Forscher denkt, daß durch gewisse Vorgänge jener Art im Organismus besonders reaktionsfähige Gruppen in das sonst sehr reaktionsträge Molekül der Kohlenwasserstoffe eingeführt werden könnten, die dann die Einschaltung dieser Körper ins Getriebe der Zellen gestatten würden. Es ist wohl möglich, daß gewisse Substituierungs- und Oxydationsreaktionen an den Kohlenwasserstoffen die Kette der Vorgänge eröffnen, die zur krebserregenden Funktion führen.

In diesem Zusammenhange darf ich die Versuche erwähnen, die wir mit den mehrfach erwähnten Farbstoffen angestellt haben: PIEMONTE hat die Thioninwirkung, BELTRAMI die Pyocyaninwirkung auf die Krebsentstehung untersucht, indem weiße Mäuse abwechselnd mit Benzpyren und mit einer alkoholischen Farbstofflösung bepinselt wurden (Kontrollmäuse mit Alkohol an Stelle der Farbstofflösung). Das Thionin hat bloß das Erscheinen der präcancerösen Haut-

veränderungen (Warzenbildung) beschleunigt, eine Beeinflussung der Krebsentstehung konnte damit nicht festgestellt werden. Das Pyocyanin hat dagegen auch die Zahl der histologisch festgestellten Krebse in der behandelten Reihe deutlich erhöht. Man dürfte vielleicht Pyocyanin als eine *mitcancerogene Substanz* im Sinne SHEARS betrachten. Die Tatsache steht also fest, daß Stoffe, die einen Abschnitt der komplizierten Reaktionskette der Atmung in förderndem Sinne beeinflussen, nicht nur das geordnete, sondern auch das ungeordnete, analtruistische Wachstum begünstigen können.

Die Krebsbildung stellt wahrscheinlich keine Ausnahme von dem Gesetze dar, wonach die Wachstumsvorgänge die ihnen nötige Energie größtenteils aus Oxydationsvorgängen schöpfen. Andere energieliefernde Reaktionen können von den Zellen zur Synthese zwar benutzt werden, sie können unter Umständen sogar vorwiegen, so z. B. physiologisch bei ungenügender Kreislaufanpassung (Embryo) und pathologisch bei geschädigten Geweben (Tumoren, Granulomen); sie entsprechen aber stets einer Notmaßnahme, die die Zelle in Anwendung bringen kann, wenn die normale Atmungsbahn gesperrt ist.

VIII. Proteinsynthese und Krebswachstum.

Über Krebswachstum ist viel im III. und insbesondere im vorigen Abschnitt gesagt worden, mit Berücksichtigung der energieliefernden Vorgänge, die in den Krebszellen grundsätzlich keine spezifische Abweichung zeigen. Nun sind die Atmung und ihre Ersatz- oder Teilreaktionen allgemeine Phänomene, die die treibende Kraft des Lebens wohl darstellen; die aber darunterstehende Mechanismen voraussetzen, welche die Verteilung der gelieferten Energie, die Auswahl gewisser Bahnen der Umsatzvorgänge und die richtige Benutzung der Baumaterialien besorgen sollen. Die Atmung ist ein *Portmanteau-Phänomen* (NEEDHAM) oder ein Schornsteinprozeß, dessen Messung wenig über die tiefer liegenden Stoffwechselvorgänge sagt. Man muß zu erforschen versuchen, welche richtende und lenkende Kräfte im normalen Wachstum darunter wirken (im Grunde sind die organisatorischen Funktionen der Gene am Werke) und welche abnorme, schädigende, irreleitende Einflüsse bei der Krebsentstehung zur Wirkung gelangen. Die zahlreichen, manchmal widerspruchsvollen Untersuchungen über den Spaltungsstoffwechsel der Tumoren haben bis jetzt wenige Aufklärung über das pathogenetische Problem gebracht. Wir schrieben vor einigen Jahren [R. und Pozzi (1), S. 26]:

„Das Problem der Geschwulstbildung steckt vielleicht mehr im oxydativen Eiweißaufbauvorgänge als in den glykolytischen und proteolytischen (anaeroben) Spaltungsvorgängen, die mehr die negative Seite des Tumorrätsels darstellen und das Wesen der krebsigen Entartung der Zelle nicht ausmachen.“

Ich habe (2) der Hypothese Ausdruck gegeben, daß die cancerogenen Agenzien das Oxydationspotential erhöhen und dadurch die Proteinsynthese begünstigen und die Bildung abnormer, weniger spezifischer (*chemische Entdifferenzierung*) oder mit einer neuen Spezifität versehener Proteine verursachen könnten. Es ist also das Krebsproblem als ein Problem der Proteinsynthese zu betrachten, dem leider all die Unklarheiten anhaften, die wir bei den Synthesefragen überhaupt gefunden haben. Es sind hier die physikalischen und chemischen Bedingungen der Synthese eines biologisch minderwertigen, organischemisch regelwidrigen Zellenmaterials zu ergründen (s. auch Abschnitt III, S. 11). Es kann

sein, daß die krebserregenden Stoffe, deren die bestbekanntesten, einige Kohlenwasserstoffe, lipoidlöslich sind, vor allem durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften, Molekülgröße und Form, Oberflächenaktivität, Affinität mit apolaren Gruppen der Zellenbestandteile, auf dem Wege der lipoidalen Strukturen in die Zelle Eingang finden. Ich vermutete schon (3, 4, 5), daß eine Desorganisation der lipoidalen Zellenbestandteile (*Lipoidolyse*) die krebsige Entartung einleite. CLOWES, DAVIS und KRAHL haben vor kurzem die Veränderungen der Oberflächenaktivität einiger Sterine durch krebserregende Kohlenwasserstoffe untersucht und ein Verhalten der molekularen Kräfte festgestellt, welches die Vermutung erlaubt, daß die Zellensterine durch solche Kohlenwasserstoffe beeinflußt werden.

Hier möchte ich die im Abschnitt III, S. 19, geäußerte Ansicht erwähnen, wonach gewisse Nichteiweißbestandteile (Sterine, Lipide usw.) einen Einfluß auf die Regelung und Orientierung der Proteinsynthesen ausüben dürften und eben die schon dort angegebenen Kohlenwasserstoffe als Substanzen zu betrachten sind, die tiefe Verunstaltungen im Molekulargerüst des Protoplasmas und Störungen der morphogenetischen Felder hervorzurufen vermögen.

Sicherlich ist die krebsige Entartung keine oberflächliche Zellenveränderung. Der Kern soll schwer und primitiv betroffen sein. Es ist wahrscheinlich dort, daß die Störung der Proteinsynthese sich auswirkt und jene mit organisatorischen Fähigkeiten exquisit versehenen, selbstfortpflanzenden Proteinmoleküle befällt, die die Gene darstellen, so daß eine Veränderung entsteht, die sich auf die Zellenachkommenschaft fortpflanzen kann.

Es gibt drei Hauptmeinungen über den Mechanismus der inneren Veränderung, die die Zelle zur Krebszelle stempelt: 1. Die Entstehung, infolge eines gestörten Stoffwechsels, eines abnormen Stoffwechselproduktes, welches das eigentliche *Ens malignitatis* darstellt und durch eine Art Autokatalyse sich in der einmal erkrankten Zellenrasse wiedererzeugt. 2. Die sogenannte Theorie der *somatischen Mutation* im Sinne der Genetiker, die eine Genomveränderung annimmt und auf einer Reihe von Tatsachen aus der Tier- und Pflanzenbiologie beruht. 3. Die *Virustheorie*, welche mit einem belebten Wesen rechnet, sein Eindringen in die Zelle und eine Art erblichen Parasitismus annimmt. Nun lassen sich vielleicht durch die weitere Entwicklung der Forschung die verschiedenen Meinungen aussöhnen. Die Krebsagenzien sind *schädigende* Agenzien, die eine regressive Veränderung der Zelle hervorrufen: sie sollen eine gewisse *abgestufte* Intensität besitzen, damit die Zelle nicht aussterbe (wie durch Einwirkung gewöhnlicher nekrotisierender Agenzien), aber andererseits ihre Teilungsapparate irreversibel getroffen werden: ich habe von einer *zonalen* Schädigung eben in diesem Sinne (10) gesprochen. Es ist noch nicht bewiesen, welcher Art die primitive Wirkung der krebserregenden Kohlenwasserstoffe auf die Zelle im Organismus und in der mehr übersichtlichen Gewebekultur ist: nach EARLE und VOEGTLIN soll sie eine auf die Kultur unmittelbar schädigende sein, nach CREECH soll eine wachstumssteigernde Wirkung zum Vorschein kommen. Nach letzterer Forscherin kann aber eine gewisse Wachstumssteigerung mit schweren Chromosomenveränderungen Hand in Hand gehen. v. MÖLLENDORFF hat durch carcinogene Kohlenwasserstoffe Mitosestörungen (Chromosomenabsprengungen) erzielt, und zwar durch Konzentrationen, die das Wachstum *nicht* stören. In noch nicht veröffentlichten Untersuchungen hat DEOTTO gefunden, daß die

Regeneration von halbierter *Planaria* durch 3,4-Benzpyren gefördert wird; daß aber die mit dem Kohlenwasserstoff behandelten Tiere, wenn sie danach in den WARBURGSchen Apparat zum Zwecke der Stoffwechsellmessung gebracht werden, sofort nach Beginn der üblichen Schüttelung in kleine Stückchen zerfallen, als ob Kittsubstanzen oder eher lipoidale formgebende Strukturen vom Kohlenwasserstoffe aufgelockert worden wären. Wir haben hier ebenfalls vor uns das Nebeneinanderlaufen einer Steigerung gewisser Wucherungsvorgänge *und* einer schweren Schädigung von Zellenbestandteilen, die sogar eine große Labilität des ganzen Organismus bedingt. Eine direkt schädigende Wirkung auf die im organismischen Verbands stehenden Gewebe der Säugetiere scheint aus den Arbeiten von HADDOW, RONDONI (10), BROCK, DRUCKREY und HAMPERL deutlich zu erhellen. Die vermutliche Kernschädigung könnte dann die Entstehung eines abnormen Prinzips veranlassen, vielleicht eines Umformungs- oder Denaturierungsproduktes gewisser Kernproteine. Die groben, von uns *in vitro* reproduzierbaren Denaturierungsvorgänge zeigen schon, wie gesagt (Abschnitt VI), eine Neigung zur weiteren Übertragung auf homologe Proteinsysteme. Eine Veränderung gewisser Kernproteine, die sich weiter fortpflanzen kann, gleicht aber schlechterdings einer Genomveränderung. Auch die Annahme eines neu entstandenen, selbstfortpflanzenden Prinzips, mit pathologischen synthesesfördernden Eigenschaften ausgestattet, entspricht der Anerkennung einer Art abnormen Gens, eines *Eindringlings*, im normalen Genbestand der Zelle. Mir scheint es, daß man in der Krebslehre ohne die Annahme einer näher zu bestimmenden Veränderung der mit ausgesprochenen synthetisierenden Eigenschaften versehenen Kernbestandteile nicht auskommt.

Man kennt zwar heute eine sog. cytoplasmatische Vererbung, d. h. eine Übertragung von Charakteren und Reaktionsbereitschaften durch selbstfortpflanzende strukturelle Einheiten des Cytoplasmas. Da das Cytoplasma der befruchteten Eizelle größtenteils aus dem Ei stammt, so geschieht die Übertragung der cytoplasmatisch bedingten Charaktere hauptsächlich durch die Mutter (matroklone Vererbung), im Gegensatz zur gewöhnlichen genomgebundenen Vererbung, die die gleiche Teilnahme beider Eltern voraussetzt. Es scheint, daß die Krebsvererbung cytoplasmatische (extrachromosomale) Komponenten wohl aufweist (s. bei LYNCH und SLYE). Meine Ausführungen dürften also selbstverständlich auf den ganzen Komplex der selbstvermehrenden, syntheseselenkenden Strukturen bezogen werden. Das abnorme Gen (v. EULER hat einmal von *Enzymoiden* der Synthese gesprochen) könnte in einigen Fällen aus der Zelle trennbar sein, als errabundes Gen vorkommend: das wäre der Fall bei den Rous-Tumoren der Vögel, bei einem Nierentumor des Frosches usw. Es ist anzunehmen, daß die enzymatische Apparatur der Zelle etwas damit zu tun hat: das Studium der proteolytischen Enzyme in den Geschwulstgeweben hat zwar keinen besonderen Reichtum an solchen Enzymen ergeben [RONDONI (8) und andere frühere Untersuchungen]. Unsere Versuchsanordnungen sind aber zu plump, um bestimmte feine Veränderungen der katheptischen Enzyme in ihrer aufbauenden Funktion zu entdecken.

Sehr fruchtbringend kann die von KÖGL und ERXLEBEN inaugurierte Forschungsrichtung sein, welche die sterische Abnormität der Aminosäuren aus den Tumorproteinen zu bestimmen versucht. Solche Abnormität (Vorhandensein von d-Aminosäuren, also partielle Racemisierung der Tumorproteine) wäre

auf eine in irgendeiner Weise gestörte Funktion der synthetisierenden Vorrichtungen der Zelle zurückzuführen. Insofern sie sich bestätigen läßt, würde sie die Annahme einer grundsätzlichen Störung der sterischen Spezifität bei der Proteinsynthese stützen. Mir scheint es aber, daß die Bösartigkeit der Zelle *nur damit* nicht erklärt werden kann; man müßte jedenfalls einen Mechanismus der dauernden Fortpflanzung der sterischen Strukturveränderung erdenken, also die Getriebe der cellulären Vererbung und den Stoffwechsel der Kernstoffe in Betracht ziehen.

Die Glutaminsäure ist eine der am häufigsten und am deutlichsten von KÖGL und ERXLEBEN racemisch gefundenen Aminosäuren in den Hydrolysaten der Tumorproteine. Nun sind negative Ergebnisse von CHIBNALL und Mitarbeitern mitgeteilt worden, die aus Tumoren nur die normale l-Antipode der Glutaminsäure isolieren konnten. KÖGL und ERXLEBEN (2, 3), KÖGL, ERXLEBEN und ACKERMANN haben aber diese negativen Ergebnisse auf die dabei angewandte verlustreiche Methode der Glutaminsäureisolierung zurückgeführt und alle Einwendungen zu entkräften versucht. Die Untersuchung gutartiger Tumoren (Myomen) ergab einen viel kleineren Racemisierungsgrad der Glutaminsäure als bei bösartigen Neubildungen. Es sei bemerkt, daß auch beim Kaninchenmixom von SANARELLI partiell racemische Proteine auftreten sollen [KÖGL, K. und ERXLEBEN (2)]; was meines Erachtens eher *gegen* die Spezifität der Befunde als zugunsten derselben sprechen dürfte, weil solche Erkrankung keine echte Geschwulst darstellt, sondern eher als granulomartig zu betrachten ist, obwohl gewisse serologische Beziehungen zu anderen mehr geschwulstartigen Kaninchenerkrankungen wohl erkannt worden sind. Nur eine weitere chemische Bearbeitung dieses von KÖGL in scharfsinniger Weise aufgeworfenen Problems kann Aufklärung bringen.

Mir scheint es, daß jedenfalls die bösartige Umwandlung an die Seite der echten regressiven Veränderungen der klassischen Cellularpathologie zu setzen ist. Es handelt sich dabei um allgemeine Zellenentartungen ohne jegliche Ursachenspezifität. Im Falle der sog. krebsigen Entartung betrifft die Schädigung gewisse Kernstoffe, und zwar gewisse mit dem Protoplasmaaufbau in Zusammenhang stehende enzymatische Systeme, wodurch die Schädigung einerseits übertragbar wird, andererseits die Teilungsvorgänge nicht unterdrückt, eher fördert. Solche Vorgänge erzeugen aber ein in funktioneller Hinsicht minderwertiges, oft auch morphologisch mehr oder weniger entdifferenziertes Zellenmaterial, als ob die neugebildeten Proteinmoleküle einen weniger spezifischen Zustand besäßen. Nun definieren MIRSKY und PAULING ein denaturiertes Eiweiß eben in folgender Weise: als die Verwandlung der nativen Proteinmoleküle in einen viel weniger spezifischen („specified“) Zustand, mit großem Entropiezuwachs. Deshalb habe ich oben einen Vergleich mit den Denaturierungsvorgängen angedeutet. Auch der Entropiezuwachs des Zellsystems könnte vielleicht in der krebsigen Entartung angenommen werden; da Entropiezuwachs eben Zunahme der Zufallsverteilung der Bestandteile eines Systems bedeutet, d. h. Entfernung aus einem spezifischen und geordneten Zustand und Aufhebung energetischer Gefälle mit Abnahme der Energieverwandlungsmöglichkeiten. Die weitere Forschung auf diesen Richtlinien kann hoffentlich Aufklärung bringen.

Literatur.

- ABDERHALDEN u. SCHWAB: Untersuchungen des Wirkungsbereiches der während der Autolyse von Organen in Erscheinung tretenden Fermente der Gruppe der Proteinase und der Polypeptidasen. *Fermentforsch.* **14**, 43 (1933).
- ACQUA, C.: Sulla natura degli ultravirus. *Rend. R. Accad. Lincei Cl. Sci. fis., mat. e nat.* **21**, 593 (1935).
- ADAM, N. K.: Molecular forces, Orientation and Surface Films, Perspectives in biochemistry, edit. by Needham and Green, Cambridge Univ. Press 1937, p. 81.
- ALCOCK: The Synthesis of proteins in vivo. *Physiologic. Rev.* **16**, 1 (1936).
- ANDREWES, C. A.: Recent work on heavy proteins in virus infection and its bearing on the nature of viruses. *Proc. roy. Soc. Med.* **31**, 203 (1938).
- ASTBURY, W. T., DICKINSON and BAILEY: The X-ray interpretation of denaturation and the structure of the seed globulins. *Biochemic. J.* **29**, 2351 (1935).
- and WOODS: Fundamentals of fibre structure. *Philos. Trans. roy. Soc. Lond. A* **232**, 333 (1933).
- BALOGH, v.: Skin lesions in human glanders. *Kongr. internat. Dermat. Budapest* **2** (1935).
- BARIGOZZI: (1) I nuovi orizzonti della citogenetica. *Atti Riun. Soc. ital. Genet. ed Eugen. Bologna*, 5—7 Settembre 1938.
- (2) Analisi spodografica e dopo la reazione di Millon dei cromosomi delle ghiandole salivari di „*Chironomus thummi*“. *Monit. zool. ital.* **47** Suppl., 164 (1937).
- BARTA: Les cellules géantes dans les cultures des tissus en rapport avec l'oxydation cellulaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 1182 (1926).
- BAUER, H.: Chromosomenstruktur. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 181 (1939).
- BAUR, E. u. E. HERZFELD: Über die Labgerinnung der Milch als Reizleitungsvorgang. *Z. physik. Chem.* **98**, 460 (1921).
- BAWDEN and PIRIE: *Zit. nach STANLEY und LORING.*
- BEARD and WYCKOFF: The pH stability of the papilloma virus protein. *J. of biol. Chem.* **123**, 461 (1938).
- BELTRAMI: (1) Azione della tionina sulla crescita di tessuti coltivati in vitro. *Tumori* **24**, 205 (1938).
- (2) Azione della piocianina sulla cancerogenesi da benzopirene. *Tumori* **26** (im Druck).
- BERGMANN, M.: Proteins und Proteolytic enzymes. *Harvey Lectures*, Oct. 1935 (Zusammenfassung).
- and H. FRAENKEL-CONRAT: (1) The role of specificity in the enzymatic synthesis of proteins. — Synthesis with intracellular enzymes. *J. of biol. Chem.* **119**, 707 (1937).
- — (2) The enzymatic synthesis of peptide bonds. *J. of biol. Chem.* **124**, 1 (1938).
- and FRUTON: (1) Regarding the general nature of catheptic enzymes. *Science (N. Y.)* **84**, 89 (1936).
- — (2) On proteolytic enzymes. XII. Regarding the specificity of aminopeptidase and carboxypeptidase. *J. of biol. Chem.* **117**, 189 (1937).
- — and FRAENKEL-CONRAT: On proteolytic enzymes. XV. Regarding the general nature of intracellular proteolytic enzymes. *J. of biol. Chem.* **119**, 35 (1937).
- and NIEMANN: (1) Chemistry of amino acids and proteins. *Annual Rev. Biochem.* **7**, 99 (1938).
- — (2) On blood fibrin. *J. of biol. Chem.* **115**, 77 (1936).
- — (3) On the structure of Proteins: cattle hemoglobin, egg albumin, cattle fibrin and gelatine. *J. of biol. Chem.* **118**, 301 (1937).
- — (4) On the structure of silkfibroin. *J. of biol. Chem.* **122**, 577 (1938).
- — (5) Newer biological aspects of protein chemistry. *Science (N. Y.)* **86**, 187 (1937).
- — (6) On proteolytic enzymes. XIV. On the general nature of the enzymatic degradation of proteins. *J. of biol. Chem.* **118**, 781 (1937).
- and W. F. ROSS: (1) On proteolytic enzymes. VIII. The proteolytic system of papain. *J. of biol. Chem.* **111**, 659 (1935).
- — (2) On proteolytic enzymes. X. The enzymes of papain and their activation. *J. of biol. Chem.* **114**, 717 (1936).
- L. ZERVAS and S. J. FRUTON: On proteolytic enzymes. XI. The specificity of the enzyme papain peptidase I. *J. of biol. Chem.* **115**, 593 (1936).

- BERGMANN, M., L. ZERVAS and W. F. ROSS: On proteolytic enzymes. VII. The synthesis of peptides of L-Lysine and their behavior with papain. *J. of biol. Chem.* **111**, 145 (1935).
- BERNAL, I. D.: Structure of proteins. *Nature (Lond.)* **143**, 663 (1939).
- BIERICH: (1) Über den Stoffwechsel der Krebszellen. *Acta Unio internat. contra cancerum* **1**, 291 (1936).
- (2) Über Beziehungen von Lipoiden zu biologischen Eigenschaften der Tumorzellen. *Leenwenhoek Ver.ig* **4**, 19 (1937).
- BLAGOWESTSCHENSKI u. KORMAN: Zur Frage der Einwirkung von Oxydations- und Reduktionsmittel auf Kothepsin. *Biochem. Z.* **270**, 341 (1934).
- BLOCK, R. J.: (1) The basic amino acids of serum proteins. *J. of biol. Chem.* **103**, 261 (1933).
- (2) The basic aminoacids of serum proteins. II. The effect of heating to 58°. *J. of biol. Chem.* **104**, 343 (1934).
- (3) The basic amino acids of serum proteins (orosins). *J. of biol. Chem.* **105**, 455 (1934).
- (4) Chemical studies on the neuroproteins. *J. of biol. Chem.* **119**, 765 (1937); **120**, 467 (1937).
- DARROW and CARY: The basic amino acids of serum proteins. III. A chemical relationship between serumproteins of various origin. *J. of biol. Chem.* **104**, 347 (1934).
- and H. B. VICKERY: The basic amino acids of proteins. A chemical relationship between various keratins. *J. of biol. Chem.* **93**, 113 (1931).
- BORGNER: Über die Beziehungen zwischen Gewebsatmung und Regeneration. *Krkh.forsch.* **7**, 104 (1929).
- u. MAYR: Untersuchung zur pathologischen Physiologie des Infarktes. II. Die proteolytische Wirksamkeit des infarcierten Gewebes. *Hoppe-Seylers Z.* **234**, 245 (1935).
- BORI: Del comportamento respiratorio dell'orecchio del coniglio inoculato con olio rosso-scarlatto. *Tumori* **22**, 223 (1936).
- BORSOOK u. HUFFMAN: Handbuch von C. L. A. SCHMIDT, S. 823.
- BORST: Allgemeine Pathologie der bösartigen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924.
- BRAGG: Recent Crystallography. *Nature (Lond.)* **139**, 865 (1937).
- BRAUNSTEIN, A. E. u. M. G. KRITZMANN: Über den Ab- und Aufbau von Aminosäuren durch Umaminierung. *Enzymologia (Haag)* **2**, 529 (1937).
- BROCK, N.: Zur Biologie geschädigter Gewebe. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 389 (1939).
- DRUCKREY u. HAMPERL: Zur Wirkungsweise cancerogener Substanzen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **189**, 709 (1938).
- — u. HERKEN: Der Stoffwechsel des geschädigten Gewebes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **188**, 436, 451 (1938).
- BRUNNER: Übersicht neuer Forschungsergebnisse. *Österr. Chem.-Ztg* **42**, 91 (1939).
- BUMM: Über die Beziehungen zwischen Zellstoffwechsel und Wachstum. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1173.
- BUSY, E.: (1) Réflexions sur les causes de la prolifération cellulaire en général. Role fondamental de l'oxygène. *Néoplasmes* **5**, 149 (1926).
- (2) La concentration en oxygène du milieu, facteur fondamental de l'activation et de la division cellulaire. *Néoplasmes* **9**, 129 (1930).
- BUSY, P.: Contribution à l'étude expérimentale du déterminisme de la multiplication cellulaire. Paris: François 1933.
- CAILLEAU, R.: (1) La nutrition des Flagellés Tétramitidés. Les stérols facteurs de croissance pour les Trichomonades. *Ann. Inst. Pasteur* **59**, 137, 293 (1937).
- (2) Le cholestérol et l'acide ascorbique facteurs de croissance pour le flagellé tétramité Trichomonas foetus. *C. r. Soc. Biol. Paris* **127**, 861 (1938).
- (3) L'acide ascorbique et le cholestérol facteur de croissance pour le flagellé Eutrichomastix colubrorum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **127**, 1421 (1938).
- CASPERSON: (1) Über den chemischen Aufbau der Chromosomen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **73 Suppl.**, Nr 8 (1936).
- (2) Studies on the nucleic acid metabolism during the cell cycle. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 655 (1939). Siehe auch: *Naturwiss.* **23**, 500, 527 (1935); **24**, 108 (1936); und CASPERSON, E. HAMMARSTEN and H. HAMMARSTEN: *Proc. Faraday Soc.* **31**, 367 (1935).
- CHERBULIER et DE MANDROT: Sur la désagrégation des protides par les amides. *Helvet. chim. Acta* **14**, 183 (1931).

- CHESLEY: The effects of light upon the sensitivity of wheat seedlings to X rays. *J. cellul. a. comp. Physiol.* **6**, 69 (1935).
- CHIBNALL, REES, TRISTRAM, WILLIAMS and BOYLAND: The glutamic Acid of Tumour Proteins. *Nature (Lond.)* **144**, 71 (1939).
- CIARANFI: On the ability of tumor tissue to oxidize the fatty acids in vitro. *Amer. J. Canc.* **32**, 561 (1938).
- CLOWES, DAVIS and KRAHL: Reactions of carcinogenic and related compounds with cellular constituents. I. Interaction of polycyclic Hydrocarbons with Cholesterol, Dihydrocholesterol and Ergosterol in surface films. *Amer. J. Canc.* **39**, 98 (1939).
- CREECH: Carcinogenic and related non-carcinogenic Hydrocarbons in tissue cultures. *Amer. J. Canc.* **35**, 191 (1939).
- DE BRUYNE: *Zit. nach LIPSCHITZ.*
- DEOTTO: (1) L'azione della tionina e della piocianina sullo sviluppo dell'uovo fecondato di *Paracentrotus lividus*. *Boll. Soc. Biol. sper.* **14**, 327 (1939).
- (2) Azione della piocianina e della tionina sui processi rigenerativi delle idromeduse. *Pubbl. Staz. zool. Napoli* **17**, 206 (1939).
- (3) Del comportamento respiratorio di tessuti sottoposti a trattamento cancerizzante. *Tumori* **22**, 77 (1936).
- DICKENS: Metabolism of normal and tumour tissues. Action of some oxidation — reduction Systems. *Biochemic. J.* **30**, 1064 (1936).
- DRASTICH: Influence de l'oxygène sur le développement de l'oeuf d'oursin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1755 (1927).
- DRUCKREY: (1) Untersuchungen und Bemerkungen zur Krebsfrage. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 401, 433.
- (2) Der Stoffwechsel des geschädigten Gewebes. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **180**, 231 (1936).
- EARLE, W. R. and C. VOEGTLIN: The mode of action of methylcholantrene on cultures of normal tissues. *Amer. J. Canc.* **34**, 373 (1938).
- EDLBACHER u. BAUR: Weitere Mitteilungen zur Kenntnis der Natur der Hefe- und Leberarginase. *Hoppe-Seylers Z.* **254**, 275 (1938).
- ELLENHORN, J.: Zytologische Studie über die genetisch bedeutsamen Kernstrukturen. *Z. Zellforsch.* **21**, 24 (1934).
- ENGEL, C. S.: Über die Beziehungen des Luftsauerstoffes zur Krebsbildung unter Berücksichtigung der embryonalen Blutentwicklung. *Fol. haemat. (Lpz.)* **59**, 212 (1938).
- EULER, H. v.: Die Proteinsynthese im Tierkörper. *Convegno Volta — Nutrizione. Reale Accad. d'Italia*, 1938.
- KARRER u. ZEHENDER: Das Verhalten von Vitamin C (Ascorbinsäure) und anderer Reduktone gegen katheptische und andere Enzyme. *Helvet. chim. Acta* **17**, 157 (1934).
- EULER, H. v. u. G. SCHMIDT: Einfluß des Carotins (Vitamins A) auf den Puringehalt wachsender normaler und pathologischer Gewebe. *Hoppe-Seylers Z.* **223**, 215 (1934).
- McFARLANE, A. S.: An ultracentrifugal investigation of the serum proteins. *Biochemic. J.* **29**, 407 (1935).
- FELIX, K.: Die Struktur des Eiweißes als Grundlage für sein physiologisches Verhalten. *Chemie und Physiologie des Eiweißes*. 3. Frankf. Konf. Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1938.
- FELIX u. MAGER: Über Clupein. *Hoppe-Seylers Z.* **249**, 111, 126 (1937).
- FIESER: Carcinogenic activity, structure and chemical reactivity of polynuclear aromatic hydrocarbons. *Amer. J. Canc.* **34**, 37 (1938).
- FISCHER, A.: (1) Blood coagulation and cell nutrition. *Arch. exper. Zellforsch.* **19**, 255 (1937).
- (2) Blutgerinnung als unbegrenzt übertragbare Kettenreaktion. *Biochem. Z.* **279**, 108 (1935).
- (3) Über die Reaktionskette bei der Wärmedenaturierung von Eiweiß. *Z. physik. Chem. A* **176**, 260 (1936).
- (4) Denaturation of proteins as a chain reaktion. *Nature (Lond.)* **137**, 576 (1936).
- FODOR, A.: Remarks concerning the theory of Wrinch of protein structure. *Enzymologia (Haag)* **6**, 207 (1939).

- FREY-WYSSLING: (1) Die Mizellarlehre, erläutert am Beispiele des Faserfeinbaues. *Kolloid-Z.* **85**, Sonderh. 148 (1938).
 — (2) Ultrastruktur des Plasmas und der Plasmaproducte. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 477 (1939).
- FRIEDHEIM: The effect of pyocyanine on the respiration of some normal tissues and tumours. *Biochemic. J.* **28**, 173 (1934).
- FÜRTH, v. u. LIEBEN: (1) Über Milchsäurezerstörung durch Hefe und durch Blutzellen. *Biochem. Z.* **128**, 144 (1922).
 — — (2) Weitere Untersuchungen über Milchsäurezerstörung durch Hefe. *Biochem. Z.* **132**, 165 (1922).
- GOLDSTEIN, B.: Das Problem der Spezifität von Gewebsproteinasen (des Katherpsins). *Enzymologia* (Haag) **2**, 193 (1938).
- GRASSMANN: Proteasen. In OPPENHEIMERS *Handbuch der Biochemie*, Erg.werk, Bd. 1, S. 472. 1933.
- DICKERHOFF u. SCHÖNEBECK: Über natürliche Aktivatoren und Hemmungskörper proteolytischer Enzyme. *Hoppe-Seylers Z.* **186**, 183 (1930).
- GUARESCHI: (1) Il nucleo delle ghiandole salivari di „*Chironomus plumosus*“ studiato in campo oscuro, a luce polarizzata e colla r. di FEULGEN. *Atti Accad. naz. Lincei* **27**, No 6, 297 (1938).
 — (2) La morfologia della cromatina delle ghiandole salivari di „*Chironomus plumosus*“ . . . *Boll. di Zool.* **10**, 109 (1939).
- GUIDOTTI: Attività enzimatiche nel rene in ipertrofia vicariante. *Arch. ital. Med. sper.* **1**, 479 (1937).
- HADDOW: Cellular inhibition and the origin of cancer. *Acta Unio internat. contra cancerum* **3**, 342 (1938).
- HALDANE, J. R. S.: The biochemistry of the individual. *Perspectives in biochemistry*, edit. by J. Needham and D. E. Green. Cambridge Univ. Press 1937, p. 1.
- HARROP and BARRON: Studies on blood cells metabolism. The effect of methylene blue a. other dyes . . . *J. of exper. Med.* **48**, 207 (1927).
- HAUROWITZ: Antigene, Antikörper und Immunität. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 257.
- HAVARD and KENDAL: The effect of the oxydation-reduction potential of the medium on the growth of tissues cultures. *Biochemic. J.* **28**, 1121 (1934).
- HEBERER: Die Chromosomentheorie der Vererbung. *Wiss. Woche*, Frankfurt a. M. **1934 I**, 1.
- HEIDELBERGER and PEDERSEN: The molecular weight of antibodies. *J. of exper. Med.* **65**, 393 (1937).
- HEITZ: (1) Heterochromatin, Chromozentren, Chromomeren. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **47**, Nr 4 (1929).
 — (2) Chromosomenstruktur und Gene. *Z. Abstammgslehre* **70**, 402 (1935).
- HERRIOTT, R. M.: Isolation, Crystallization and properties of swine pepsinogen. *J. gen. Physiol.* **21**, 501 (1938).
 — BARTZ and NORTHROP: Transformation of swine pepsinogen into swine pepsin by chicken pepsin. *J. gen. Physiol.* **21**, 575 (1938).
- HEUBNER u. ORZECOWSKI: Permeabilität und Wachstum. *Z. Krebsforsch.* **43**, 284 (1936).
- HEYN: Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Zellstreckung und die Eigenschaften der Zellmembran. *Jb. Bot.* **79**, 753 (1934).
- HOBSON, R. P.: (1) On a fat-soluble growth factor required by blow-fly larvae. I. Distribution and properties. *Biochemic. J.* **29**, 1292 (1935).
 — (2) On a fat-soluble growth . . . II. Identity of the growth factor with cholesterol. *Biochemic. J.* **29**, 2023 (1935).
- HOLTER: Zur Chemie einiger Zellstrukturen. *Arch. exper. Zellforsch.* **22**, 534 (1939).
- HOLTFRETER: Über die Verbreitung induzierender Substanzen und ihre Leistungen im Triton-Keim. *Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan.* **132**, 307 (1934/35).
- JANKE, A.: Die Wuchsstoff-Frage in der Mikrobiologie. *Zbl. Bakter. II* **100**, 409 (1939).
- JORDAN LLOYD D.: Recent developments in our knowledge of the Protein molecule — *Perspectives in biochemistry*, edit. by Needham and D. E. Green. Cambridge Univ. Press 1937, p. 23.
- IWANOFF: (1) Über synthetische Prozesse der Hefeautolyse. *Biochem. Z.* **63**, 359 (1914).
 — (2) Über die Verwandlung stickstoffhaltiger Substanzen bei den Endphasen der Hefeautolyse. *Biochem. Z.* **120**, 1 (1921).

- KABAT, E. A.: The molecular weight of antibodies. *J. of exper. Med.* **69**, 103 (1939).
- KARRER u. ZEHENDER: Vitamin C als Aktivator katheptischer Enzyme. *Helvet. chim. Acta* **16**, 710 (1933).
- KATZENSTEIN u. KNAKE: Die Anregung des Epithelwachstums bei gleichzeitiger Störung des Bindegewebewachstums durch oberflächenaktive Stoffe in Gewebekulturen. *Z. f. Krebsforsch.* **33**, 378 (1931).
- KELLEY, E. G.: Reactions of dyes with cell substances. V. Differential basic dye combination of tissue nuclei. . . . *J. of biol. Chem.* **127**, 73 (1939).
- KIESEL, A.: *Chemie des Protoplasmas*. Berlin: Gebrüder Bornträger 1930.
- KÖGL: Zur Ätiologie der Tumoren. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 801.
- u. ERXLBEN: (1) Zur Ätiologie der malignen Tumoren. I. Mitt. Über die Chemie der Tumoren. *Hoppe-Seylers Z.* **258**, 57 (1939).
- — (2) Zur Isolierung der Glutaminsäure aus Tumorproteinen. *Naturwiss.* **27**, 486 (1939).
- — (3) Zur Stereochemie der Proteine von Myomen und anderen Geschwülsten. III. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **261**, 154 (1939).
- — u. ACKERMANN: Isolierung der Glutaminsäure aus Tumorproteinen. II. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **261**, 141 (1939).
- KORSCHOLT: *Regeneration und Transplantation*, Bd. 1. Berlin: Gebrüder Bornträger 1927.
- KÜHN, A.: Grenzprobleme zwischen Vererbungsforschung und Chemie. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, A. 107 (1938).
- KUNITZ and NORTHROP: (1) Crystallin chymotrypsin and Chymotrypsinogen. *J. gen. Physiol.* **18**, 433 (1935).
- — (2) Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor and an inhibitor-trypsin compound. *J. gen. Physiol.* **19**, 991 (1936).
- LAQUEUR, E.: Über den Einfluß von Gasen, im besonderen von Sauerstoff und Kohlensäure, auf die Autolyse. *Hoppe-Seylers Z.* **79**, 82 (1912).
- LASER: Der Stoffwechsel von Gewebekulturen und ihr Verhalten in der Anaerobiose. *Biochem. Z.* **264**, 72 (1933).
- LATTES: Influenze di uno stimolo infiammatorio asettico sullo sviluppo e sull'accrescimento di un tumore da innesto. *Il Cancro* **5**, 318 (1934).
- LEINATI: Influenza della iperemia e dell'ischemia sulla genesi dei tumori sperimentali. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **48**, No 5 (1935).
- LIEBEN: Über das Verhalten von wenigen Aminosäuren gegenüber sauerstoffgelüfteter Hefe. *Biochem. Z.* **132**, 180 (1922).
- u. GETREUER: Über das Verhalten des Systems Aminosäure-Aldehyd gegenüber mit Sauerstoff geschüttelter Hefe. *Biochem. Z.* **269**, 69 (1934).
- LIPMANN: Stoffwechselfersuche an Gewebekulturen, insbesondere über die Rolle der Glykolyse im Stoffwechsel embryonaler Zellen. *Biochem. Z.* **261**, 157 (1933).
- LIPSCHITZ: Über energieliefernde Zellprozesse. In OPPENHEIMERS *Handbuch der Biochemie*, 2. Aufl., Bd. 2, S. 622. 1925.
- LUCK, J. M.: *The liver Proteins — Perspectives in Biochemistry*, edit. by J. Needham and D. E. Green. Cambridge Univ. Press 1937, p. 215.
- LUONE: Im Druck.
- LYNCH, C. J.: Present aspect of cancer in relation to heredity. Ref. 2. internat. Congr. *Krebsforsch.* Brüssel 1936, S. 122.
- MARRACK, I.: (1) The nature of the combination between antibodies and Antigens. IV. Congr. internat. Pat. comp. Roma 1939. p. 331 (I. Relaz.).
- (2) The chemistry of antigens and antibodies. His Majesty's Stat. Office. London 1938.
- MASCHMANN u. HELMERT: (1) Zur Kenntnis der katheptischen Proteinasen. *Hoppe-Seylers Z.* **216**, 141 (1933).
- — (2) Über die Aktivierung des Papains durch Vitamin C. — Eisen . . . *Hoppe-Seylers Z.* **223**, 127 (1934).
- — (3) Über die Aktivierung des Papains durch Vitamin C (Ascorbinsäure) oder Vitamin C-Eisen. *Hoppe-Seylers Z.* **224**, 56 (1934).
- — (4) Über den Einfluß von Eisenverbindungen auf proteolytische und peptolytische Vorgänge. *Hoppe-Seylers Z.* **231**, 51 (1935).

- MAVER, E. M., I. M. JOHNSON and C. VOEGTLIN: The influence of oxygen tension on the rate of autolysis of certain malignant tumors and normal tissues. *Publ. Health Rep.* **48**, 42 (1933).
- and C. VOEGTLIN: The optimal conditions for the Synthesis of protein in Fibrin-Papain-Glutathione digests. *Enzymologia (Haag)* **6**, 219 (1939).
- McILWAIN: Panthotenic acid and the growth of *Streptococcus haemolyticus*. *Brit. J. exper. Path.* **20**, 330 (1939).
- MELLANBY: Kurzes Referat in *Brit. Emp. Cancer Campaign*, 12 Ann., Rep. **99**, 1935.
- MEYER, K. H. u. H. MARK: *Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe*. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft 1930.
- MIRSKY: Protein coagulation as a result of fertilisation. *Science (N. Y.)* **84**, 333 (1936).
- and PAULING: On the structure of native, denaturated and coagulated proteins. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **22**, 439 (1936).
- MITCHELL and HAMILTON: *Biochemistry of amino acids*. New York: Chem. Cat. Comp. 1929.
- MOELLENDORFF, v.: Durch carcinogene Kohlenwasserstoffe und Geschlechtshormone in Gewebekulturen erzielte Mitosestörungen. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1098.
- MORIYAMA, H.: (1) Progress of the reaction between some antigens and respective antibodies. *J. Shanghai Sci. Inst.* **IV 3**, 109 (1937).
- (2) Chemical studies on vaccinia virus. *J. Shanghai Sci. Inst.* **IV 3**, 135, 141, 145 (1937).
- MORIYAMA, H. and S. ÔHASHI: (1) Studies on bacteriophage. *J. Shanghai Sci. Inst.* **IV 3**, 161 (1937).
- — (2) Minute-body-forming proteid of vegetable origin and its relation to viruses. *J. Shanghai Sci. Inst.* **IV 4**, 17 (1938).
- — (3) The true nature of viruses. *J. Shanghai Sci. Inst.* **IV 4**, 63 (1939).
- MORPURGO: (1) Sur les rapports de la régénération cellulaire avec la paralysie vasomotrice. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **13**, 342 (1890).
- (2) Über den Einfluß der lokalen Kreislaufstörungen und der allgemeinen Anämie auf das Wachstum von Impfgeschwülsten. *Verh. dtsh. path. Ges.* **26**, 292 (1931).
- MOTHS: Die natürliche Regulation des pflanzlichen Eiweißumsatzes. *Naturwiss.* **20**, 102 (1932).
- MYSTKOWSKI: Proteases and ontogenesis: Cathepsin in the chick embryo. *Biochemic. J.* **30**, 765 (1936).
- NEEDHAM, J.: (1) Chemical Embryology. *Annual Rev. Biochem.* **4**, 449 (1935).
- (2) New advances in the chemistry and biology of organized growth. *Proc. roy. Soc. Med.* **29**, 1577 (1936).
- (3) Chemical aspects of morphogenetic fields, *Perspectives in biochemistry*, edit. by J. Needham and D. E. Green, Cambridge Univ. Press 1937, p. 66.
- WADDINGTON and D. M. NEEDHAM: *Zit. nach J. NEEDHAM* (2).
- NILSEN u. HARTELIUS: Untersuchungen über die Wuchsstoffwirkung der Aminosäuren gegenüber Hefen. *Biochem. Z.* **295**, 211 (1938).
- OPPENHEIMER, C.: Die Fermente und ihre Wirkung, *Suppl. Lieferung 6*. 1936.
- OTTENSTEIN, B. u. LADEWIG: Beiträge zur Kenntnis des SHOPESchen Cotton-tail-rabbit-Papilloms. IV. Einwirkung kolloiden Cholesterins auf wirksame Extrakte. *Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakter.* **1**, 188 (1938).
- PETERS, R. A.: Proteins and cell-organisation. *Perspectives in biochemistry*, edit. by J. Needham and D. E. Green, Cambridge Univ. Press 1937, p. 36.
- PFEIFFER, G.: Die Cholesterine im Strukturverbände des Protoplasmas. *Biochem. Z.* **236**, 457 (1931).
- PIEMONTE, M.: Tentativo di influenzamento della cancerogenesi chimica mediante tionina. *Tumori* **24**, 211 (1938).
- POLETTINI: Colesterina ed attività blastomatogena dei raggi ultravioletti. *Tumori* **25**, 122 (1939).
- POZZI, L.: Le cathepsine. Esposizione critica e ricerche sperimentali. *Reale Accad. d'Italia, Mem. Cl. Sci. Fis., mat. e nat.* **6**, 193 (1935).
- RAJEWSKY: *Chemie und Physiologie des Eiweißes*, S. 27. 3. Frankf. Konf. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.

- REISS, P.: Conditions d'oxydation-réduction dans lesquelles les produits de digestion papainique de la gélatine subissent en présence de papaine, une condensation. C. r. Soc. Biol. Paris **122**, 568 (1936).
- ROFFO: (1) Lesiones cancerosas y precancerosas definidas y su relacion con la colesteroína. Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires **3**, 11 (1926).
- (2) La fotoactividad de la colesteroína en relacion con el cancer. Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires **7**, 555 (1930).
- (3) Produccion de ulceras y tumores malignos en el aparato digestivo por la ingestion de alimentos con colesteroína irradiada. Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires **14**, 589 (1938).
- (4) Tumores malignos desarrollados en el aparato digestivo por la ingestion de grasas oxidados por calentamiento. Prensa méd. argent. **26**, No 13, 619 (1939).
- y CORREA: Derivados obtenidos por pirolisis del colesteroína irradiado con R. U. Prensa méd. argent. **26**, No 20, 955 (1939).
- RONDONI, P.: (1) Das Problem der Proteinsynthese im physiologischen und pathologischen Leben. Klin. Wschr. **1938 II**, 1601.
- (2) Il metabolismo proteico della cellula neoplastica. Il Cancro **4**, 203 (1933).
- (3) Die Einwirkungen verschiedener Lipoiden auf das Wachstum des Mäusekrebses. Z. Krebsforsch. **32**, 416 (1930).
- (4) Biochemie der Zellenlipoiden und Krebsforschung. Z. Krebsforsch. **34**, 245 (1931).
- (5) Métabolisme lipidique et croissance néoplasique. Acta cancerol. (Budapest) **1**, 593 (1935).
- (6) Oxydationsvorgänge, Proteinaufbau und Wachstum. Acta cancerol. (Budapest) **2**, 205 (1936).
- (7) Fizjologia komórki a rak. Medycyna (poln.) **1937**, Nr 10, 337.
- (8) Proteolysis in tumours. Biochemic. J. **26**, 1477 (1932).
- (9) Nephelometrische Serumuntersuchungen: Wirkung des Wasserstoffperoxydes und der Erhitzung. Hoppe-Seylers Z. **254**, 207 (1938).
- (10) Vergleichende histologische Beobachtungen über die Bindegewebsreaktionen einigen cancerogenen und nichtcancerogenen Stoffen gegenüber. Z. Krebsforsch. **47**, 59 (1937).
- RONDONI u. POZZI: (1) Über den Einfluß reduzierender und oxydierender Behandlung auf die Funktion der Organkathepsine. Hoppe-Seylers Z. **219**, 22 (1933).
- (2) Über den Einfluß des Wasserstoffsperoxyds auf die Fällbarkeit der Proteine. Hoppe-Seylers Z. **235**, 81 (1935).
- ROSENHEIM, A. H.: The action of enzymes on antibodies. Biochemic. J. **31**, 54 (1937).
- RUGE: Zur Charakteristik einer für die Physiologie der Zellstreckung wichtigen Inter-micellarsubstanz pflanzlicher Membrane. Biochem. Z. **295**, 29 (1938).
- RUNNSTRÖM: On the influence of pyocyanine on the respiration of the sea urchin egg. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **68**, 327 (1935).
- SANFELICE: Untersuchungen über das Epithelioma contagiosum der Tauben. Z. Hyg. **76**, 257 (1914).
- SCHMIDT, C. L. A.: The Chemistry of the amino acids and Proteins. Baltimore: Charl. C. Thomas Springfield 1938.
- SCHMIDT, W. J.: (1) Die Doppelbrechung von Karyoplasma, Zytoplasma und Metaplasma. Berlin: Gebrüder Bornträger 1937.
- (2) Der molekulare Bau der Zelle. Nova Acta Leop., N. F. **7**, Nr 45 (1939).
- SCHULTZ and CASPERSON: Heterochromatic regions and the nucleic acid metabolism of the chromosomes. Arch. exper. Zellforsch. **22**, 650 (1939).
- SCOTT-MONCRIEFF ROSE: Biochemistry of flower colour variation. Perspectives in biochemistry, edit. by J. Needham and D. E. Green, Cambridge Univ. Press 1937, p. 230.
- SHEAR: Studies in carcinogenesis. Amer. J. Canc. **36**, 211 (1939).
- SILVA-LAFRENTZ: Die Wirkung von Atmungskatalysatoren auf Kulturen von Embryonal- und Tumorgewebe. Z. Krebsforsch. **48**, 532 (1939).
- SLYE, M.: L'hérédité dans le cancer. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **26**, 138 (1937).
- SÖDING: (1) Wachstum und Wanddehnbarkeit bei der Haferkoleoptyle. Jb. Bot. **74**, 127 (1931).
- (2) Über das Streckungswachstum der Zellwand. Ber. dtsch. bot. Ges. **50**, 117 (1932).

- SÖRENSEN: The constitution of soluble proteins. C. r. d. Trav. Labor. Carlsberg 18, Nr 5, 1 (1930).
- SORESINA: Azione della piocianina sulla crescita di culture in vitro. Tumori 24, 306 (1938).
- SPEMANN u. MANGOLD: Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. 100, 599 (1924).
- SPIRITO, A.: (1) Studi di biologia embrionale. Identità di assunzione di ossigeno e comportamento differenziale in anaerobiosi in diverse forme di anfibi. Arch. di Sci. biol. 23, 517 (1937).
- (2) Studi di biologia embrionale. Sulla natura dei processi di anaerobiosi in varie forme di anfibi. Arch. di Morfol. 1938.
- STANLEY, W. M.: (1) Isolation and properties of virus-proteins. Erg. Physiol. 39, 294 (1937).
- (2) Activity and yield of virus-protein. J. of biol. Chem. 121, 205 (1937).
- and H. S. LORING: Properties of purified viruses. IV. Congr. internat. Pat. comp. Roma 1939, p. 45 (I. Relaz.).
- STRAIN and LINDERSTROM-LANG: The reputed synthesis of protein by aeration of protein-proteinase digests. Enzymologia (Haag) 5, 86 (1938).
- SVEDBERG: Über die Ergebnisse der Ultrazentrifugierung und Diffusion für die Eiweißchemie. Kolloid-Z. 85 (Sonderh., XII. Verh.ber.) 119 (1938).
- TANSINI: In tema di cancro. Riforma med. 46, 1899 (1930).
- TARANTINO u. MANGANOTTI: Im Druck.
- THIMANN: Growth Substances in plants. Annual Rev. Biochem. 4, 545 (1935).
- u. BONNER: Zit. nach THIMANN.
- TISELIUS, A.: The chemistry of proteins and amino acids. Annual Rev. Biochem. 8, 155 (1939).
- TISELIUS and KABAT: An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. J. of exper. Med. 69, 119 (1939).
- VERZANI: Attività enzimatiche dei tessuti in necrosi ischemica: catepsina e arginasi. Arch. ital. Anat. e Istol. pat. 6 (Suppl. Scritti in onore di A. Cesaris Demel), 725 (1937).
- VOEGTLIN, C., M. E. MAVER and J. M. JOHNSON: The influence of the oxygen tension on the reversal of proteolysis (protein synthesis) in certain malignant tumors and normal tissues. J. of Pharmacol. 48, 241 (1933).
- VOGELAAR and ERLICHMAN: (1) The significance of amino acids for the growth in vitro of human fibroblasts. I. The growth inhibiting action of glycine. Amer. J. Canc. 28, 301 (1936).
- (2) The significance of amino acids for the growth in vitro of human fibroblasts. II. Growth in media containing various amounts of glycine. Amer. J. Canc. 33, 246 (1938).
- WALDSCHMIDT-LEITZ u. PURR: Über Zookinase. Hoppe-Seylers Z. 198, 260 (1931).
- WARBURG: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer 1926.
- WATERMAN: Experimental production of carcinoma in the stomach of mice. Acta cancerol. (Budapest) 2, 375 (1936).
- WHITAKER: Zit. nach NEEDHAM.
- WITEBSKY, E.: Zur serologischen Spezifität des Carcinomgewebes. Klin. Wschr. 1930 I, 58.
- WRINCH: Pattern of proteins. Nature (Lond.) 137, 411 (1936); 138, 653 (1936).
- WURMSER: Oxydations et réductions. Presse Univ. France 1930.
- ZIRONI, A.: La Paraagglutinazione. Valore biologico e rapporti con l'immunità. Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol. 6, 25 (Nov. 1938).
- ZWEIBAUM u. SZEJNMAN: Recherches sur les cellules binuclées dans les tissus cultivés in vitro. Arch. exper. Zellforsch. 18, 102 (1935).

II. Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.)

Von

RICHARD SCHÜTT¹-Hamburg.

(Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.)

Inhalt.

	Seite
Vorwort	64
Einleitung	65
Epidemiologie	65
a) Geschichte und Verbreitung	65
b) Erreger	70
c) Übertragung	72
Klinik	82
a) Inkubationszeit	83
b) Das Prodromalstadium	83
c) Das Blütestadium	84
d) Das Endstadium	89
e) Komplikationen	90
f) Nachkrankheiten	93
Pathologische Anatomie	95
Diagnose	98
Differentialdiagnose	105
Therapie	107
Prognose	111
Prophylaxe	112
Zusammenfassung	113
Literatur	116

Vorwort.

Die Forschungen der Nachkriegsjahre haben ergeben, daß die Leishmaniosen, insbesondere die inneren (visceralen) Leishmania-Infektionen viel weiter verbreitet sind als früher bekannt war. Zahlreiche Chronisch-Kranke mit Milz- und Leberschwellungen, die man für chronische Malaria u. a. gehalten hatte, wurden als Leishmaniosen erkannt. Andere Leishmania-Infektionen laufen sicher bis heute noch unerkannt unter falscher Diagnose. Auch Deutsche haben sich wiederholt in China, im Mittelmeer und neuerdings in Spanien mit Leishmania donovani infiziert. — So hielt ich es für wünschenswert, einmal den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen zusammenstellen zu lassen, zumal da im letzten Jahrzehnt keine ausführliche deutsche Abhandlung über dieses Thema erschienen war.

Dieser Aufgabe hat sich Herr SCHÜTT in dankenswerter Weise und mit großem Fleiß unterzogen und dabei in erster Linie die Epidemiologie, Klinik und Behandlung berücksichtigt.

¹ D 18.

Die Zusammenstellung verdient in weiten Kreisen bekannt zu werden, und ich begrüße ihre Aufnahme in den „Ergebnissen der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentelle Therapie“. Möge sie insbesondere den deutschen Ärzten, die in Südeuropa und in tropischen Ländern tätig sind, die Anregung geben, noch weiterhin nach bisher unbekanntem Leishmaniaherden zu fahnden.

MÜHLENS - Hamburg.

Einleitung.

Unter Leishmaniose versteht man eine Erkrankung, die durch eine bestimmte Protozoenart, die Leishmanien, hervorgerufen wird. Man unterscheidet zwei Arten von Leishmaniosen: die Hautleishmaniose (Orientbeule, Leishmaniosis americana) einerseits und die viscerale Leishmaniose (Kala-Azar, infantile Leishmaniose, CHAGASSche Leishmaniose) andererseits. Im folgenden soll nur von der visceralen Leishmaniose die Rede sein.

Epidemiologie.

a) Geschichte und Verbreitung.

Das erste Auftreten der Krankheit ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Im allgemeinen wird angenommen, daß die viscerale Leishmaniose zuerst in Indien als selbständiges Krankheitsbild erkannt und beschrieben wurde. Doch steht heute fest, daß schon vor den Berichten aus Indien im Mittelmeergebiet in den Dreißiger Jahren des vorigen Jahrhunderts eine mit Fieber, Anämie und Milzschwellung einhergehende Krankheit beschrieben wurde, die hauptsächlich Kinder befiel, Ponos genannt wurde, und, wie wir heute annehmen, sicher Kala-Azar gewesen ist. Diese Erkrankung trat besonders auf der Insel Spetzia auf.

Um das Jahr 1880 wurde eine auf der Insel Hydra vorkommende Erkrankung mit den gleichen Symptomen beschrieben, die hier den Namen Tzanaki hatte.

In Indien wurde die Krankheit zuerst in den Garrobergen beobachtet. Dort gab man ihr den Namen Kala Iwar, was schwarze Krankheit bedeutet und vielleicht aus der Dunkelfärbung der Haut zu erklären ist. Andererseits aber kann „Kala“ auch so viel heißen wie „schlimm, tödlich“, und dann würde durch den Namen ausgedrückt werden, daß es sich um eine sehr schwere Erkrankung handelt.

In Assam berichten die Behörden seit 1869 von dieser Erkrankung, die ganze Gebiete förmlich entvölkert hätte. Man meinte, es handle sich um eine besondere Form der Malaria; doch heute ist man der Ansicht, daß es sich damals um Kala-Azar gehandelt habe. Ebenso ist man heute der Überzeugung, daß es sich bei dem sog. BURDWAN-Fieber (1854—1875), beschrieben von FRENCH, um Kala-Azar gehandelt habe, ja, sogar das Iwar-Vicar-Fieber von Jessore (1824 bis 1825) halten viele Autoren heute für Kala-Azar. Andere dagegen sind der Ansicht, daß es sich zur Hauptsache doch wohl nur um Fälle von Malariakachexie gehandelt hat (BRAHMACHARI). TWINING beschrieb ein Fieber in Bengal (1835), das der Kala-Azar zum mindesten verwandt erscheint. 1894 berichtet HINDLEY von einer Erkrankung in Jalpaiguri in Bengal, die dort Puscara heißt und seiner Ansicht nach zweifellos Kala-Azar war.

ROGERS behauptet, daß die Assamepidemie eine direkte Fortsetzung der Rangpurepidemie (1872) sei und sich von dort dem Verlauf des Tales folgend ausgebreitet habe mit einer Geschwindigkeit von etwa 10 Meilen im Jahr. Dagegen stehen die Behauptungen anderer Autoren, die sagen, daß Kala-Azar schon lange vor dieser Zeit in Assam endemisch gewesen sei und von Zeit zu Zeit epidemisch auftrete. In Bengal dagegen sehen wir kein epidemisches Auftreten, woraus gefolgert wird, daß die Krankheit hier ursprünglich heimisch ist und von hier aus in die anderen Gebiete eingewandert ist. Denn es zeigt sich, daß immer dort sich die Fälle häufen und besonders schwer verlaufen, mit anderen Worten, daß immer dort Epidemien auftreten, wo jungfräuliches Gebiet betroffen wird. Zu dieser Annahme paßt auch, daß in vielen Gebieten, in denen die Kala-Azar endemisch ist, von Zeit zu Zeit, etwa im Abstand von 20 Jahren, die Krankheit in verstärktem Maße, also epidemisch, auftritt. Wenn man nämlich annimmt, daß in einer Epidemie alle für Kala-Azar empfänglichen Menschen hinweggerafft werden, so muß nun erst eine neue empfängliche Generation heranwachsen, so daß dann gewissermaßen wieder jungfräuliches Gebiet vorhanden ist.

Doch sind die Fälle immer dort besonders häufig und schwer, wo die Krankheit sich ein vollkommen neues Gebiet erobert hat. Die Epidemien in den endemischen Ländern sind bei weitem nicht so stark. Warum in einigen endemischen Gebieten überhaupt keine Epidemien auftreten (Madras, Bengal), ist nicht sicher festzustellen. Vielleicht hängt das mit den klimatischen Bedingungen zusammen.

Auch auf andere Weise versucht man das epidemische Aufflackern in den endemischen Gebieten zu erklären. So behauptet man, daß die Epidemie 1919 in Assam die Folge davon gewesen sei, daß die Bevölkerung durch eine vorausgegangene Influenzaepidemie stark geschwächt und anfällig geworden war. Sicher hat die Influenza einen Einfluß auf die Intensität der Kala-Azar-Epidemie gehabt. Ob sie sie aber ausgelöst hat, steht doch noch sehr dahin.

Als man nun wußte, wo die Kala-Azar auftritt, versuchte man festzustellen, warum sie in diesen Gebieten endemisch ist, in welche Gebiete sie von dort aus vordringt und welche Gebiete von Kala-Azar frei bleiben, und warum diese frei bleiben. So suchte man alle Faktoren zusammen, die den befallenen Gebieten gemeinsam sind und fand für Indien folgende epidemiologische Tatsachen (NAPIER):

1. Kala-Azar-Fälle werden im allgemeinen nur bis zu einer Höhe von 600 m beobachtet.

2. In allen endemischen Gebieten ist die jährliche Niederschlagsmenge ziemlich hoch, etwa 1250 mm.

3. Fast alle endemischen Gebiete sind Schwemmland.

4. Das Jahres-Temperatur-Maximum liegt nicht über 45°, das Minimum nicht unter 9°. Die täglichen Schwankungen betragen nicht mehr als 8°. In Kalkutta und Sibsagar sind diese Bedingungen für mehrere Monate des Jahres erfüllt, und man beobachtet dort sehr viele Kala-Azar-Fälle. In Lahore treten diese Bedingungen das ganze Jahr nicht ein, und dort beobachtet man überhaupt keine Erkrankungen.

5. Die Luftfeuchtigkeit ist in den befallenen Gebieten etwa 60—80%. Dieser letztere Punkt wurde oft als unwesentlich abgelehnt, doch sah McCOMBIE YOUNG sich 1924 veranlaßt, erneut darauf hinzuweisen.

Weitere den endemischen Gebieten gemeinsame Faktoren sind: Hoher Grundwasserspiegel. Wasserversorgung der Bevölkerung von der Oberfläche oder vom Grundwasser aus. Dieser Punkt scheint aber keine Rolle zu spielen; denn 1924 stellte McCOMBIE YOUNG Kala-Azar-Fälle in Gegenden fest, wo die Wasserversorgung wesentlich moderner und hygienischer ist. Ferner findet man an allen Orten, wo Kala-Azar vorkommt, stets eine üppige Vegetation. Seewinde haben meist keinen Zutritt. Es gedeihen in diesen Gebieten keine Baumwolle und kein Weizen, dagegen findet sich meist ausgesprochen guter Reiskboden. Diese Ergebnisse gelten aber nur für Indien. In China hat man z. B. kalte Winter und es ist dort durchweg trockener als in Indien. Aber vielleicht gibt es doch einige Faktoren, die allen Kala-Azar-Gebieten gemeinsam sind.

Man findet Kala-Azar mehr in den Dörfern als in den Städten. Wenn sie in Städten auftritt, so sind die alten, die von reicher Vegetation umgeben und durchsetzt sind, weit mehr befallen als die neuen, geradlinigen, offenen.

Bei der Kalkuttaepidemie 1925 stellte NAPIER fest: Die Häuser hatten zum großen Teil keinen Fußbodenbelag. Sie waren von üppiger Vegetation umgeben. In unmittelbarer Nähe befanden sich Hühner- und Entenställe. Die Umgebung der Häuser war unhygienisch, da sich in unmittelbarer Nachbarschaft Schutt- und Abfallhaufen befanden. In Steinhäusern trat die Krankheit seltener auf, ebenso in Häusern, die auf gut entwässertem Boden direkt am Ufer des Flusses standen; die weiter von ihm entfernten waren stärker befallen. Kala-Azar ist eine ausgesprochene Familienerkrankung: In einem Haus kann die ganze Familie erkrankt sein, während die Nachbarhäuser vollkommen frei sein können. Schon ROGERS (1889) erkannte: Löst man einen erkrankten Haushalt auf und gründet ihn an anderer Stelle neu, so genügt diese Maßnahme, um die Ausbreitung der Krankheit für lange Zeit zu unterbinden. Es reicht völlig aus, wenn der neue Wohnsitz von dem alten 150 m entfernt ist.

Der Beginn der Erkrankung fällt häufig in die kalte Jahreszeit. Doch da die Inkubationszeit nicht sicher festzustellen ist, weil die Angaben der Patienten über die ersten Krankheitserscheinungen, die nicht sehr deutlich sind und oft übersehen werden, unzuverlässig sind, kann man daraus keine sicheren Schlüsse ziehen. Die Erscheinung, daß die meisten Patienten sich zum Winter in Behandlung begeben, kann in klimatischen Veränderungen bedingt sein oder durch die veränderten Lebensverhältnisse im kalten Teil des Jahres. Vermutlich ist das erstere maßgebend.

Das Alter der Kala-Azar-Kranken beträgt in Indien vorzugsweise 5—15 Jahre, in allen anderen endemischen Gebieten werden zur Hauptsache Kinder zwischen 1. und 5. Lebensjahr befallen. Eine ganze Reihe Patienten sind aber auch älter.

Zwischen den Geschlechtern scheint kein Unterschied vorhanden zu sein. Wenn in Indien mehr männliche Fälle zur Behandlung kommen, so liegt das wohl daran, daß die Männer dort eher den Arzt aufsuchen als die Frauen. Rasse, Religion und Stand spielen ebenfalls keine Rolle, wenn die Bedingungen die gleichen sind.

Doch all diese Forschungen und Feststellungen vermochten zunächst nicht, die Ursache der Krankheit zu erklären. ROGERS hielt sie für eine bösartige Variante der Malaria, ROSS für Malaria mit Sekundärinfektion. BENTHLEY glaubte eine Verwandtschaft mit Maltafieber feststellen zu können (1902), und CAMPBELL

betrachtete sie in 75% der Fälle als eine Mischung von Malaria und Ankylostomiasis, den Rest hielt er für entweder durch das eine oder durch das andere bedingt.

MANSON (1903) stellte fest, daß große Chinindosen nichts nützten und schloß daraus, daß es sich nicht um Malaria handeln könne. Er vermutete als Erreger ein Trypanosoma. Im gleichen Jahr veröffentlichte LEISHMAN seine Arbeit, in der er mitteilte, daß er in den Ausstrichen der Milz eines an Dum-Dum-Fieber gestorbenen Soldaten eigenartige Körperchen gefunden habe, die den Trypanosomen ähnlich seien. In demselben Jahr veröffentlichte DONOVAN eine Arbeit, unabhängig von LEISHMAN, in der er ebenfalls von Körperchen berichtete, die er im Milzpunktionssaft eines Kranken in Madras gefunden hatte. Er betrachtete sie nicht, wie LEISHMAN, als degenerierte Trypanosomen. Von LAVERAN und MESNIL wurden die Erreger dann für Piroplasmen gehalten.

Im Januar 1904 fand dann MARCHAND die gleichen Körperchen in Milz, Knochenmark und Leber eines verstorbenen Chinakriegers. MANSON fand sie im Milzblut lebender Kala-Azar-Kranker in Darjeeling, CASTELLANI in Ceylon, BENTHLEY in Assam.

Dann veröffentlichte ROGERS seine Arbeit: „Leishman-Donovan-Körperchen bei Malaria-Kachexie-Kala-Azar“. In ihr beweist der Verfasser, daß die Kala-Azar in Assam und die Malariakachexie anderer Länder die gleiche Krankheit sind. Für sie wird jetzt einheitlich der Name „Kala-Azar“ gewählt. 1910 wurde zum erstenmal vom Auftreten dieser Krankheit in China berichtet (ASPLAND, COCHRAN u. a.).

Nachdem nun in Indien etwas Licht in das Dunkel dieser Krankheit gekommen war, kamen plötzlich aus einer ganz anderen Gegend ebenfalls Berichte über das Auffinden von LEISHMAN-DONOVAN-Körperchen, nämlich aus dem Mittelmeergebiet. Dort war schon seit langem eine Krankheit bekannt, die klinisch die gleichen Symptome bot wie die Fälle in Indien (s. S. 81), mit dem einzigen Unterschied, daß sie hier besonders bei Kindern, hauptsächlich zwischen 1. und 5. Lebensjahr, auftrat. Man kannte zwei Formen, eine, die mit Fieber verlief und eine fieberfreie. 1904 wurden Fälle aus Afrika, Arabien und Tunis bekannt. Bei den letzteren erkannte LAVERAN die Leishmania donovani als den Erreger der Krankheit. Nun mehrten sich in rascher Folge die Mitteilungen über Leishmanienerkrankungen: 1905 fand PIANESE in Italien den Erreger. 1907 wurde er im Sudan festgestellt, 1908 am blauen Nil. Von hier wurden besonders viele Fälle von Leishmanienerkrankungen bekannt, in Abessinien fand sich ein endemischer Herd. Um die Erkrankung des Mittelmeerraumes von der indischen zu unterscheiden, führte NICOLLE den Namen „infantile Kala-Azar“ ein. Doch der Erreger ist genau der gleiche wie der der indischen Kala-Azar. Warum in Indien nun mehr jugendliche Erwachsene, im Mittelmeergebiet aber fast ausschließlich Kinder befallen werden, ist nicht festgestellt. Man hat alle möglichen Gründe dafür anzugeben versucht; doch wirklich stichhaltig ist keiner. Nachdem 1908 noch Fälle von Sizilien und Kalabrien gemeldet wurden, stellte man in den folgenden Jahren (bis 1912) plötzlich fest, daß die Zahl der Fälle in Italien sich verkleinerte, so daß man annahm, die Krankheit würde hier aussterben. Diese Hoffnung hat sich aber nicht erfüllt.

In den Jahren 1907—1916 wurden Fälle berichtet aus Messina, Catania, Palermo, Rom, Triest und weiter von den Inseln Cypern, Malta, Spetzia, Kreta,

Hydra, Kephalonien, Korfu. 1910 hörte man von Erkrankungen in Tripolis, Lissabon, auf dem griechischen Festland und im Gebiet des griechischen Archipels.

1912 fand man Kala-Azar in Rußland (Moskau). Im gleichen Jahre wurden die ersten Fälle aus Spanien gemeldet (PITTALUGA).

Wenn man heute die Gegenden zusammenstellt, in denen Kala-Azar vorkommt, so ergibt sich:

Asien (außer China): *Endemisch in* Ost-Indien, Gebiet des Ganges und Brahmputra, Madras, Assam, Bengal, Bihar, Orissa, Vereinigte Provinzen.

Einzelfälle in: Ceylon, Birma, Siam, Sumatra, Formosa, Transkaukasien, Kaukasus, Palästina, Syrien, Irak, asiatisches Rußland, Turkestan, Arabien, Klein-Asien. In Mesopotamien sind Fälle mit Sicherheit noch nicht festgestellt.

China: *Endemisch in* Peking, Tientsin, Zentral-China, Gebiet des Jangtsekiang, Südchina, Westchina, Canton.

Europa: Endemisch ist die Kala-Azar in allen Küstenländern des Mittelmeers; so sind befallen in:

Portugal: Lissabon, das Gebiet des Tajo-Flusses, des Sado-Flusses.

Spanien: Das Inland, die Ost- und Südküste. Mallorca und die Balearen¹.

Frankreich: Südfrankreich, besonders Marseille, wo die Fälle von Jahr zu Jahr zunehmen; ferner Côte d'Azur, Nizza, Cannes, Mentone, Cassis und Toulon. Korsika, Elba.

Italien: Hauptsächlich Mittel- und Süditalien, aber auch Norditalien. Sizilien.

Sardinien: Cagliari, Nuvo.

Malta.

Jugoslawien: Die küstennahen Gebiete von Dalmatien: Split, Makarska, Knin, Cettigne, Sibenik, Ston, Peljesza.

Griechenland: Messinia, Poros, Patras, Nauplia, Athen, Piräus. Salamis, Thessalien, Mazedonien.

Serbien und Türkei: Einzelne Fälle.

Einzelfälle sind bekannt aus Mazedonien, Südbulgarien, aus Wien, aus Riga, ferner aus dem Gebiet des Jura. Es ist aber anzunehmen, daß es noch viel mehr Fälle gibt, die nur nicht erkannt werden, weil kein Mensch Kala-Azar vermutet. So nimmt MÜHLENS an, daß es vielleicht sogar in Süddeutschland Kala-Azarfälle gibt, die dort unter der Diagnose „chronische Malaria“ oder ähnlichem herumlaufen.

Afrika: *Endemisch in* allen Mittelmeerküstengebieten, hauptsächlich in Tunis. Ferner in Algier, Marokko, Libyen, Ägypten. Weiter liegt ein stark verseuchtes Gebiet am blauen Nil, nach Abessinien zu.

Einzelfälle: Madagaskar, Kenya, Gabbon- und Senegalgebiet, Karthum, Tschadsee. West-, Zentral- und Südafrika scheinen frei zu sein.

Amerika: Bei systematischen Untersuchungen, die man zur Erforschung des Gelbfiebers in Nordbrasilien anstellte, fand man 41 Fälle von Leishmaniainfektion. Inzwischen haben CHAGAS und seine Mitarbeiter eine ganze Reihe von Fällen aufgefunden. Da der Erreger dieser amerikanischen Leishmaniose auf NÖLLERSchem Pferdeblutagar nicht ganz typisches Wachstum der Kulturen

¹ Im spanischen Bürgerkrieg traten bei der Legion „Condor“ mehrere Fälle von Kala-Azar auf.

zeigt, will CHAGAS in ihm eine neue Art der Leishmanien sehen, die mit der *Leishmania donovani* nicht identisch sei. Möglicherweise soll es sich um eine durch *Leishmania tropica* hervorgerufene Allgemeinerkrankung handeln. Da das Krankheitsbild aber dem der durch *Leishmania donovani* hervorgerufenen Kala-Azar gleicht, darf man diese Annahme wohl bezweifeln, so daß auch die *Leishmania chagasi* genau wie die *Leishmania infantum* mit der *Leishmania donovani* identisch ist.

Australien. Bis jetzt ist noch kein Fall von Kala-Azar in Australien bekannt geworden.

b) Erreger.

Der Erreger der Kala-Azar ist das 1903 von LEISHMAN und DONOVAN entdeckte und nach ihnen benannte Protozoon *Leishmania donovani*¹. Zunächst nahm man an, daß dieses „LEISHMAN-DONOVAN-Körperchen“ nur der Erreger der indischen Kala-Azar sei und glaubte, als Erreger der Mittelmeer-Kala-Azar eine besondere Art verantwortlich machen zu müssen und nannte diese *Leishmania infantum*. Vielfache Versuche haben aber ergeben, daß diese beiden Arten vollkommen identisch sind, so daß die *Leishmania donovani* auch als der Erreger der Mittelmeer-Kala-Azar anzusehen ist. Das Gleiche gilt vermutlich auch, wie oben gesagt, für die amerikanische *Leishmania chagasi*.

Der Erreger wird beim Menschen hauptsächlich im reticulo-endothelialen System, aber auch im peripheren Blut gefunden. Er hat eine runde bis ovale Form von verschiedener Größe. Die runden Formen haben einen Durchmesser von 2—3 μ , die ovalen einen solchen von 3—5 μ in der Längsachse und 1—3 μ in der Querachse. Der Parasit ist von einer Membran umgeben und besteht aus Cytoplasma, das zwei Kerne enthält, einen Hauptkern (Trophoblast) und einen Nebenkern (Blepharoblast). Manchmal, hauptsächlich bei den größeren Formen, findet sich eine Vakuole im Plasma. Das Plasma ist fein granuliert und färbt sich nach GIEMSA blaßblau. Der Hauptkern besteht aus einer dichten Chromatinmasse und färbt sich intensiv rot bis rotviolett. Seine Größe schwankt, er ist bis 2 μ im Durchmesser. Meist liegt er zentral; doch wird er manchmal auch peripher gefunden. Der Nebenkern färbt sich ebenso wie der Hauptkern. Er hat die Form eines dicken Stäbchens — gelegentlich ist er auch punktförmig oder fehlt ganz — und liegt senkrecht oder tangential zum Hauptkern.

Der Parasit läßt sich leicht züchten. Man benutzt dazu den von NOVY und MCNEAL angegebenen und von NICOLLE verbesserten Kaninchenblutagar-Nährboden, der abgekürzt N.N.N.-Nährboden genannt wird, in dessen Kondenswasser die Erreger gut wachsen. Man kann aber auch den von NOGUCHI angegebenen halbfesten Kaninchenblutserum-Agar-Nährboden verwenden oder den NÖLLERSchen Pferdeblutagar-Nährboden. Dieser letztere wird hauptsächlich zur Differenzierung verschiedener Leishmanienarten verwandt (s. später!). Die Entwicklung geschieht bei Temperaturen zwischen 18—30° C, die günstigste Temperatur liegt um etwa 26° C.

In den Kulturen erfahren die Parasiten in kurzer Zeit eine Umwandlung: Innerhalb von 1—2 Tagen bilden sie sich zu den begeißelten Leptomonasformen

¹ Wie PAWLOWSKI mitteilt, wurde die *Leishmania* zum ersten Mal 1898 von BOROWSKI, einem jungen russischen Militärarzt in Taschkent, als Erreger der Sartenbeule erkannt und beschrieben, und zwar in einer Weise, die heute noch als richtig angesehen werden muß. Da aber seine Arbeit in russischer Sprache geschrieben war, ist sie nicht bekannt geworden.

um. Diese sind lange, schmale Gebilde von 5—15 μ Länge und 0,5—2 μ Breite. Der Kern liegt zentral, und von dem Blepharoblast, der etwa in der Mitte zwischen Kern und Vorderende des Parasitenkörpers liegt, geht eine Geißel aus, die 10—15 μ lang ist. Zwischen Blepharoblast und Vorderende des Parasiten findet sich oft noch eine Vakuole.

Vom 2.—7. Tag nach Ansetzen der Kultur sieht man vereinzelt Leishmanien, vom 7.—15. Tag viele, vom 15.—30. Tag wird die Höchstzahl erreicht, dann nimmt die Vitalität der Kultur wieder ab. In alten Kulturen ballen sich die Parasiten zusammen; noch später, wenn der Nährboden sehr ausgenutzt ist, verlieren sie ihre Geißel und bilden wieder ähnliche Formen, wie sie im Menschen gefunden werden.

Die gleichen Geißelformen der Parasiten, die man in der Kultur sieht, findet man auch in verschiedenen Insekten, z. B. den Phlebotomen.

Wie die beiden Erscheinungsformen miteinander verbunden sind, ob das eine eine Dauerform für ungünstiges Milieu, das andere die normale Form ist, ob beide Formen sich abwechseln müssen oder ob sie sich getrennt voneinander vermehren können, steht nicht fest. Man weiß nur, daß im Menschen die abgerundeten, unbegeißelten Formen, in der Kultur und in den Insekten die Geißelformen gefunden werden. Ferner ist bekannt, daß die geißellosen Formen eine größere Widerstandskraft gegen physikalische und chemische Einflüsse haben. So sterben die Geißelformen z. B. bei einer Temperatur von 37° C ab, können daher beim Menschen nicht gefunden werden.

Es ist nun aber irrig anzunehmen, daß die Parasiten immer in der einen der der anderen Form gefunden werden. Es sind noch die verschiedensten Abweichungen beschrieben worden: Zwergformen, jugendliche Formen, metacyclische Formen, globulöse Formen usw. Diese sind zum Teil abhängig von dem sie umgebenden Milieu, zum Teil einfache Varianten des normalen Typus. Es würde zu weit führen, in dem einen oder dem anderen Typus den Erreger für Kinder- oder Erwachsenen-Kala-Azar zu suchen, oder diese oder jene Form für eine besonders leichte oder schwere Verlaufsform verantwortlich zu machen. In heilenden Fällen oder in den letzten Stadien der Krankheit finden sich oft degenerierte Parasiten, die eine deutlich abgegrenzte Kernmasse nicht mehr erkennen lassen.

Die Vermehrung der Parasiten erfolgt durch direkte Teilung. In neuerer Zeit sind aber auch schizogonische Teilungsformen beobachtet worden. Früher wurden diese immer als einfache Anhäufungen von Parasiten angesehen, die in den Kulturen und in den Organen auftreten und ein rosettenförmiges Aussehen haben. Doch die echten Schizogonien unterscheiden sich von den gewöhnlichen Anhäufungen ganz deutlich (NATTAN-LARRIER):

Die *Parasitenanhäufungen* sind meist nicht ganz rund und nach außen nicht scharf abgegrenzt. Sie liegen ohne Zwischenraum im Plasma der sie umgebenden Zellen. Die einzelnen Leishmanien sind deutlich abgegrenzt und enthalten deutlich sichtbar Kern und Blepharoblast. Die zwischen den einzelnen Parasiten liegende Zwischensubstanz scheint ein Rest des Plasmas des sie enthaltenden Makrophagen zu sein.

Die *Schizogonienformen* sind vollkommen rund, scharf umrandet und gegen das Plasma der Wirtszelle durch einen hellen Hof abgegrenzt. Sie bestehen aus einem homogenen Plasmaleib, in dem ohne besondere Abgrenzung 3—18 Kerne

zu sehen sind. Blepharoplasten sind weniger zahlreich in ihnen enthalten. Diese Schizogoniefornien sind also ein einheitliches Gebilde, während in den Parasitenanhäufungen die einzelnen Leishmanien ihre Selbständigkeit bewahrt haben. Schizogoniefornien finden sich in sehr geringer Zahl in den Endothelzellen der menschlichen Leber.

Züchtet man die Leishmanien auf NÖLLERSchem Pferdeblutagar, so zeigen die verschiedenen Leishmanien verschiedene Wuchsformen, so daß man aus der Wuchsform der Kultur auf die betreffende Leishmanienart schließen kann. Diese Wuchsformen sind immer typisch und werden auch durch lange Tierpassagen nicht verändert. *Leishmania donovani* wächst als schmaler, dicker Rasen mit wallartigen Rändern ohne Ausläufer, oder, in älteren Kulturen, mit ganz kurzen Ausläufern von 1—3 mm Länge. *Leishmania tropica*-Kulturen zeigen Ausläufer, die bei den verschiedenen Stämmen verschieden lang sind und Verzweigungen aufweisen können. Kulturen von *Leishmania brasiliense* zeigen, wie *L. donovani*, keine Ausläufer, aber stärkeres Flächenwachstum als diese.

c) Übertragung.

Das Problem der Übertragung der Kala-Azar ist besonders interessant. Zahlreiche Arbeiten sind auf diesem Gebiete gemacht worden. Dennoch ist es bis heute noch nicht endgültig gelöst.

Von besonderer Bedeutung für die Frage der Übertragung ist die Tatsache, daß im Mittelmeergebiet durch Leishmanien hervorgerufene Erkrankungen nicht nur bei Menschen vorkommen, sondern daß auch Hunde befallen werden, so daß diese das Parasitenreservoir sein könnten. In neuerer Zeit sind auch aus China Fälle von Hunde-Kala-Azar berichtet, jedoch noch nie aus Indien.

Da die Verbreitungsgebiete von menschlicher und Hunde-Kala-Azar sich ziemlich genau decken, kam man sehr frühzeitig darauf, hier einen Zusammenhang zu sehen, und tatsächlich ist der Erreger der Hundeerkrankung morphologisch identisch mit dem der menschlichen Kala-Azar. Man kann experimentell Hunde mit *Leishmania donovani* impfen und erhält dann genau dasselbe Krankheitsbild, das die natürlich infizierten Hunde bieten. Außerdem kann man in der Kultur die Identität beweisen, so daß heute wohl kaum noch an dem ursächlichen Zusammenhang beider Erkrankungen gezweifelt werden darf.

Die Hunde-Kala-Azar findet sich in fast allen Mittelmeerländern, in denen auch menschliche Kala-Azar vorkommt. Ausgenommen sind bis heute die Türkei, die Insel Cypern, in Afrika Ägypten und in Asien Palästina. Bemerkenswert ist, daß in diesen Ländern auch nur ganz vereinzelt Fälle von menschlicher Leishmaniose vorkommen.

Zum erstenmal wurde 1908 von NICOLLE in Tunis die Hunde-Kala-Azar festgestellt. Danach stellte man in den anderen Gebieten Nachforschungen an und fand überall, mit Ausnahme der oben genannten Länder, mit Leishmanien infizierte Hunde. PRINGAULT entdeckte 1914 sogar in Marseille, wo bisher noch kein Fall von Kala-Azar bekannt war, infizierte Hunde, und er sagte daraufhin die menschliche Kala-Azar voraus. Im Jahre 1922 wurde dann der erste menschliche Fall berichtet.

Systematische Untersuchungen förderten einen sehr verschiedenen Prozentsatz kranker Hunde zutage. Doch scheint dieser Prozentsatz nicht nur von

der Zahl der infizierten Hunde überhaupt, sondern auch von der Jahreszeit, in der die Untersuchungen gemacht wurden, abzuhängen. Denn es zeigt sich, daß die Erkrankungen im Winter wenig zahlreich sind, im Frühjahr zunehmen, um im Spätsommer und Herbst die höchsten Zahlen zu erreichen. Ferner ist die Prozentzahl auch davon abhängig, wie die Untersuchungen angestellt werden, ob systematisch alle Hunde untersucht werden, oder nur die einer Gruppe, etwa die in der Abdeckerei oder die frei herumlaufenden.

Bei den Untersuchungen stellte sich heraus, daß nur ein geringer Teil der infizierten Hunde sichtbare Krankheitszeichen aufwies. Der größte Teil war klinisch vollkommen gesund.

Die anderen zeigen als typische Krankheitsmerkmale: Abmagerung bis zur Kachexie; Haarausfall; Eczema furfuraceum; sehr häufig Hauterscheinungen, teils geschwüriger Natur, teils als entzündliche Verdickung ohne Ulceration, die besonders an den Ohren und an den Läufen erscheint. Ferner sind fast immer die Augen befallen: Läsionen der Augenlider, Conjunctivitis, Keratitis. Neben diesen Erscheinungen beobachtet man bei besonders schweren Fällen blutig-schleimige Durchfälle. Des weiteren sieht man manchmal eine Ataxie der Hinterläufe.

BASILE unterscheidet 2 Formen der Hundeleishmaniose, eine akute, mit Fieber, Anorexie, Apathie und Abmagerung, die in 3—5 Monaten zum Tode führt und die sich besonders bei jungen Hunden findet, und eine chronische, mit weniger deutlichen Krankheitszeichen, die sich über Jahre hinziehen kann.

Die letztere Form ist die für die Weiterverbreitung besonders gefährliche, weil die von ihr betroffenen Hunde oft unerkannt als Parasitenträger herumlaufen und eine dauernde Infektionsquelle bilden.

Die Parasiten finden sich bei den Hunden genau wie bei den Menschen (s. S. 69) im reticulo-endothelialen System (Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten). Daneben zeigt sich aber, daß die Haut der Hunde, selbst wenn sie nicht die oben erwähnten Erscheinungen aufweist, sondern vollkommen normal aussieht, massenhaft Parasiten enthält. Vorzugsweise finden sie sich an den Stellen, an denen auch die Hautläsionen auftreten, also besonders an den Ohren. In den Geschwüren selbst sind sie weniger zahlreich. Sie finden sich besonders in Histocyten, mit denen die ödematös geschwollene Haut durchsetzt ist. Hier liegen sie oft in herdförmigen Anhäufungen zusammen. Die Gefäße sind meist stark erweitert und blutüberfüllt (MALAMOS).

Die Hundeleishmaniose und die menschliche Kala-Azar stehen in engem Zusammenhang. Angestellte Nachforschungen haben ergeben, daß in vielen Häusern, in denen Menschen erkrankt waren, auch Hunde lebten, die sich dann auch als infiziert herausstellten. Das ist jedoch nicht immer der Fall. Es gibt Fälle von menschlicher Kala-Azar, in denen nicht die geringste Beziehung zu Hunden nachgewiesen werden konnte, und es gibt andererseits Fälle von Hundekala-Azar, wo menschliche Erkrankungen fehlen. Der Hund ist also zur Verbreitung der Krankheit nicht erforderlich, doch spielt er als Virusreservoir eine ausschlaggebende Rolle.

Natürlich hat man nach den positiven Leishmanienfunden bei den Hunden auch andere Haustiere untersucht, jedoch so gut wie nichts gefunden. In Algier und in Spanien wurde je eine Katze infiziert gefunden.

Übertragungstheorien. Das gleichzeitige Vorkommen von Kala-Azar bei Menschen und Hunden und der ohne Zweifel bestehende Zusammenhang gaben frühzeitig zu der Annahme Anlaß, daß die Verbindung von Hund zu Mensch durch ein blutsaugendes Insekt hergestellt würde. Dabei muß man nun die Bedingungen berücksichtigen, die für die Krankheit anscheinend nötig sind. Diese müssen auch für die Überträger gelten, da Krankheit und Überträger in demselben Gebiet vorkommen müssen. Unter diesem Gesichtspunkt hat man die verschiedensten Insekten untersucht: Wanzen, Flöhe, Läuse, Zecken, Milben, Moskitos, Mücken und Sandfliegen.

In den *Wanzen* entwickeln sich die Parasiten zur Geißelform. In der Wand des Darmes bildet sich um die eingedrungenen Parasiten eine Hülle, innerhalb deren sie sich vermehren. Die Hülle platzt dann und die neuen Parasiten werden in den Darm ausgeschwemmt. Doch niemals hat man gesehen, daß Parasiten in die Speicheldrüsen gelangen. Nur Frau ADDIE behauptet, in den Speicheldrüsen und deren Ausführungsgängen von *Cimex rotundatus* (im Bett eines Kala-Azar-kranken gefangen) Parasiten gefunden zu haben. Diese Parasiten wurden aber von anderen Forschern nicht als Leishmanien anerkannt. So muß man wohl annehmen, daß die Parasiten nur im Darminhalt der Wanzen leben können. Solcher Darminhalt ist noch nach Wochen für Mäuse infektiös, wenn man ihn ihnen intraperitoneal injiziert. Daraufhin wurde nun behauptet, daß die Übertragung dadurch zustande komme, daß der Gestochene die Wanze totschlägt und dadurch infektiöses Material in die Haut einreibt. Doch sieht man heute diese mechanische Übertragung wenn nicht für vollkommen unmöglich, so doch nur als seltene Gelegenheitsursache der Erkrankung an, zumal auch die Verbreitung der Wanzen mit der Verbreitung der Kala-Azar nicht immer übereinstimmt. Man findet sie mehr in der Stadt als auf dem Lande, sie sind nicht gebunden an bestimmte Vegetation, Höhe, Feuchtigkeit usw. In Kalcutta gibt es endemische Kala-Azar-Gebiete, in denen weniger Wanzen vorkommen als in den angrenzenden Kala-Azarfreien Gebieten.

In den *Flöhen* kann ebenfalls eine Entwicklung der Parasiten zur Geißelform erfolgen. Doch muß man hier in der Beurteilung sehr vorsichtig sein, da z. B. der Hundefloh häufig natürlicherweise mit anderen Flagellaten infiziert ist (Leptomonaden, Herpetomonas, Ctenocephali, Chritidien). Die Flöhe infizieren sich, wenn sie an Kala-Azar-kranken Menschen oder Hunden saugen. Es ist gelungen, einen gesunden Hund durch Stiche von 80 infizierten Flöhen mit Kala-Azar zu infizieren. Alle übrigen Versuche aber bestätigten dieses Experiment nicht, sondern waren alle negativ. In Indien haben die Flöhe ebenso wie die Wanzen ein Verbreitungsgebiet, das mit dem der Kala-Azar nicht übereinstimmt. Sie finden sich besonders in den trockeneren Gegenden und in den höheren Regionen.

Von den *Läusen* infizieren sich weder die Kopflaus noch die Kleiderlaus an Kala-Azar-Kranken. Die mit dem Blut eventuell aufgenommenen Leishmanien gehen nach ganz kurzer Zeit zugrunde. Man impfte im Laboratorium Versuchstiere mit Aufschwemmungen von Läusen, die an Kala-Azar-Kranken gesogen hatten, erhielt aber immer negative Ergebnisse. In Indien ist die Verbreitung der Läuse eine ganz andere als die der Kala-Azar. Die Läuse finden sich vorwiegend in den hügeligen Gebieten und in kälteren Gegenden. Sie sind auch nicht an feuchtes Klima gebunden.

Auch mit den *Zecken* hat man Laboratoriumsversuche gemacht, und die einzelnen Forscher sind zu widersprechenden Ergebnissen gekommen. CAMINOPETROS fand, daß die infizierten Zecken die Parasiten auf ihre Nachkommen vererben, so daß die nächste Generation schon im Larvenstadium Parasiten-träger ist. Er infizierte mit Aufschwemmungen von infizierten Zecken gesunde Spermophilen. Andere Autoren vertreten daraufhin die Ansicht, daß die Übertragung der Kala-Azar durch die Hundezecken (*Rhipicephalus sanguineus*) erfolge, da diese besonders gern kleine Kinder und Säuglinge stechen sollen. MALAMOS wiederholte die Versuche von CAMINOPETROS und fand sie nicht bestätigt. Außerdem ist bekannt, daß die Hundezecke nur selten an Menschen saugt (NAPIER). Und dann gibt es so unheimlich viel *Rhipicephalen*, daß die Kala-Azar viel weiter verbreitet sein müßte, wenn sie wirklich durch *Rhipicephalus* übertragen würde.

Milben werden zwar in Kala-Azar-Gebieten gefunden (*Sarcoptes scabiei*), doch ist ihre Verbreitung viel allgemeiner als die der Kala-Azar. Außerdem hat man auch noch nie Leishmanien bei ihnen gefunden.

Moskitos. Es lag nahe, daß man unter den anderen Insekten auch die Moskitos untersuchte. Es stellte sich jedoch heraus, daß sich in ihnen keine Parasiten finden. Daneben sind sie gute Flieger, so daß nicht einzusehen wäre, warum die Kala-Azar immer nur in kleinen Herden auftritt und nicht auf die Nachbarschaft übergreift.

Für die *Stechmücken* sprechen viele Faktoren der Verbreitung der Kala-Azar in Indien: Sie lieben feuchtes Klima, üppige Vegetation, man findet sie mehr auf dem Lande als in der Stadt, sei sind auch keine so guten Flieger. Jedoch findet man in ihnen mit Sicherheit nie Leishmanien, nur selten Degenerations- und Rosettenformen, die geißellos sind. Nach anderen Autoren haben diese Formen nichts mit Leishmanien zu tun, sondern treten auch auf, wenn die Insekten an gesunden Menschen gesogen haben. Die Stechmücken kommen also für die Übertragung der Kala-Azar nicht in Frage.

In den *Stubenfliegen* erfahren die Leishmanien keine Entwicklung, sondern gehen rasch zugrunde. Sie kommen für die Übertragung also ebenfalls nicht in Frage. Die einzige Möglichkeit ist, daß sie mechanisch die Parasiten verschleppen, wenn diese an ihren Beinen oder Flügeln haften bleiben (LAVERAN, CARDAMATIS).

Zu den blutsaugenden Insekten, die in Kala-Azar-Gebieten vorkommen, gehören auch die *Sandfliegen* vom Genus *Phlebotomus*. In ihnen entwickeln sich die Leishmanien zu *Leptomonas*-formen, die nicht nur am Leben bleiben, sondern sich sogar stark vermehren. Erstmals fand WENYON (1911) eine wild gefangene Sandfliege mit *Leptomonas*-formen der Leishmanien infiziert und schloß daraus, daß sie für die Übertragung der Kala-Azar von Bedeutung sein könnten. Dadurch wurde die Aufmerksamkeit auf diese kleinen Insekten gelenkt und es wurden systematische Untersuchungen angestellt. Dabei stellte sich heraus, daß alle für die Kala-Azar-Gebiete charakteristischen Symptome eine Erklärung finden, wenn man die Sandfliege als Überträger annimmt. Die *Phlebotomen* brauchen große Feuchtigkeit, mildes Klima, geringe Temperaturschwankungen. Da sie nicht eigentlich fliegen, sondern vielmehr springen, ist ihr Aktionsradius ein sehr beschränkter, und es läßt sich dadurch die beschränkte Ausbreitung der Kala-Azar in Herden erklären, ebenso die Tatsache, daß Kala-Azar-

Infektionen nur in zu ebener Erde gelegenen Räumen, dagegen nicht in höheren Stockwerken vorkommen. Phlebotomen werden auch nur in dunklen feuchten Räumen gefunden, nicht in hellen, trockenen. Das Verbreitungsgebiet der Phlebotomenarten, die für die Übertragung angeschuldigt werden, stimmt ziemlich genau mit dem Verbreitungsgebiet der Krankheit überein. Auch wurden in den Krankheitsgebieten wiederholt natürlich infizierte Phlebotomen gefunden.

Im Laboratorium gelingt es leicht, die Phlebotomen zu infizieren. Setzt man Sandfliegen einem Kala-Azar-Kranken an, so zeigt ein hoher Prozentsatz nach 3—5 Tagen *Leptomonas*-formen in seinem Magen, die bei Kontrollversuchen an Gesunden nicht auftreten. Doch zeigt es sich bei diesen Versuchen auch, daß nicht alle Phlebotomenarten gleich gut zu infizieren sind: In Indien ist besonders *Phlebotomus argentipes* empfänglich, in China *Phl. maior var. chinensis*, im Mittelmeergebiet *Phl. maior* und *Phl. perniciosus*. Auffälligerweise stimmt die Verbreitung gerade dieser Arten mit der Verbreitung der Krankheit in den verschiedenen Ländern so ziemlich überein. Sollen sich die Leishmanien in den Phlebotomen entwickeln, so sind dazu bestimmte klimatische Bedingungen erforderlich: Die Temperatur muß ziemlich hoch sein und darf nicht großen Schwankungen unterliegen. Die Luftfeuchtigkeit muß relativ hoch sein. Daher ist die günstigste Zeit die zu Ende des Sommers. Im Winter entwickeln sich normalerweise keine Leishmanien in den Phlebotomen, doch können künstlich im Laboratorium die Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen geschaffen werden, die zur Entwicklung erforderlich sind, und dann erfolgt diese auch im Winter.

Die Entwicklung in den Phlebotomen geht etwa folgendermaßen vor sich:

24 Stunden nach der Blutmahlzeit des Insektes finden sich in seinem Magen wenige Leishmanien, die entweder nicht verändert sind oder kleine Geißeln zeigen. Man sieht sehr viele Teilungsformen. Sämtliche Parasiten sind nicht beweglich.

48 Stunden nach der Blutmahlzeit sieht man: 1. Gedrungene oder abgerundete Flagellatenformen mit sehr vielen Teilungsformen.

2. Unreife Flagellatenformen.

72 Stunden nach der Blutmahlzeit sieht man: 1. Frei schwimmende lange Flagellatenformen, die in den vorderen Teil des Insektes vordringen.

2. Vereinzelte kleine Rosettenbildungen. In den folgenden Tagen beobachtet man starke Vermehrung aller im Körper des Insektes vorhandenen Formen und Wanderung nach dem Vorderende in Richtung auf Oesophagus und Trachea. Etwa am 7. Tage wird die Verbindung von Pharynx und Mundhöhle erreicht. Danach hat das Vorwärtswandern ein Ende. Einige Autoren behaupten, in den Speicheldrüsen und im Stechrüssel der Phlebotomen Leishmanien gefunden zu haben, doch waren dies immer nur degenerierte Formen, von denen nicht sicher festzustellen ist, ob sie überhaupt noch infektiös sind. Jedenfalls hat man bis jetzt nicht den Nachweis führen können, daß Menschen durch den Stich von Phlebotomen infiziert worden sind, obwohl sich wiederholt Freiwillige zur Verfügung gestellt hatten. Selbst wenn man sofort nach dem Stich die betreffende Hautstelle herausschneidet und mikroskopisch untersucht, so sind dort keine Leishmanien zu finden. Das spricht dafür, daß keine Parasiten in die Speicheldrüsen oder den Stechrüssel der Phlebotomen eingedrungen sind. Läßt man jedoch infizierte Phlebotomen durch eine Membran

an einer Flüssigkeit saugen, so sind in dieser Flüssigkeit nachher manchmal Flagellatenformen zu finden.

Um Versuche in größerem Umfange anstellen zu können, suchte man nach einem geeigneten Versuchstier, das für Kala-Azar empfänglich ist und etwa in gleicher Weise reagiert wie der Mensch. Dieses fand man zunächst im chinesischen Hamster. Später stellte MAYER dann fest, daß sich auch der europäische Hamster, *Cricetus griseus*, dazu eignet, weil Kala-Azar-Infektionen in 100% der Fälle bei ihm angehen.

Auch bei diesen Tieren machte man nun Versuche, indem man sie den Stichen infizierter Phlebotomen aussetzte. Aber trotz zahlloser Versuche dieser Art ist es in nur 4 Fällen gelungen, eine Infektion auf diesem Wege hervorzurufen, und auch das erst, nachdem jedes Tier von 80 und mehr infizierten Phlebotomen gestochen worden war.

Da man trotz des negativen Ausfalls dieser Versuche annehmen muß, daß die Phlebotomen einen Anteil an der Übertragung der Kala-Azar haben, so ist es wichtig, ihre Biologie zu kennen. Es sind kleine, 2—3 mm lange Insekten. Die Männchen sind kleiner als die Weibchen und ernähren sich nur von vegetabilischer Nahrung. Nur die Weibchen stechen. Es gibt mehrere Arten, die das Blut verschiedener Tiere bevorzugen: *Phl. minutus* ist eine Art, die fast ausschließlich Kaltblüter sticht, z. B. Eidechsen. *Phl. argentipes* sticht Menschen und weiterhin mit Vorliebe Rinder; diese Art ist daher oft in Kuhställen zu finden. Seltener saugt sie an Hunden, Ziegen, Katzen, Schafen. Von *Phl. maior* und *Phl. perniciosus* kann man noch nicht mit Bestimmtheit sagen, welche Lebewesen sie hauptsächlich stechen. Doch nimmt man an, daß sie an Menschen und Hunden schmarotzen.

Hieraus geht hervor, daß *Phl. minutus* für die Übertragung der Kala-Azar nicht in Frage kommt, auch wenn sie in endemischen Kala-Azar-Gebieten vorkommt. Tatsächlich aber ist auch die Verbreitung dieser Art eine ganz andere als die der Kala-Azar. Die anderen Arten dagegen sind sehr wichtig. Hinzu kommt noch, daß sie nur in Kala-Azar-Gebieten vorkommen, und in diesen auch immer in den Bezirken oder Stadtteilen, wo die Krankheit auftritt, nicht dagegen in den krankheitsfreien Gebieten. In Indien findet man zur Hauptsache *Phl. argentipes* (NAPIER, SINTON), in China *Phl. maior* var. *chinensis*, im Mittelmeergebiet *Phl. maior* und *perniciosus* (MAYER und MALAMOS, ADLER und THEODOR). In *Phl. sergenti* entwickeln sich keine Leishmanien, sie kommen für die Übertragung also ebensowenig in Betracht wie *Phl. minutus*.

Wie schon erwähnt, benötigen die Phlebotomen ganz bestimmte Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen. Demgemäß findet man sie zur Hauptsache in dumpfen, muffigen, feuchten Räumen, die geschützt sind vor Sonneneinstrahlung und austrocknenden Winden. Auch das Licht scheint eine Rolle zu spielen. Denn MALAMOS fand auf Kreta am Tage die Phlebotomen in dunklen Kellerräumen und erst nachts in den Schlafräumen der Menschen. Die Flugweite der Phlebotomen ist eine sehr begrenzte, sie springen vielmehr, als daß sie eigentlich fliegen. Daher finden sie sich so gut wie gar nicht in oberen Stockwerken, sondern immer nur in Räumen, die zu ebener Erde liegen. Ferner läßt sich hieraus die Verbreitung der Kala-Azar in kleinen, abgegrenzten Herden erklären. Die Lebensdauer der Phlebotomen ist in der günstigen Jahreszeit etwa 3 Wochen. Während dieser Zeit nehmen sie etwa 4—5 Blutmahlzeiten

zu sich. Bei weniger günstigen Verhältnissen gehen sie eher zugrunde, und zu manchen Zeiten machen sie nur ein oder zwei Blutmahlzeiten. Diese letzteren kommen für eine Übertragung der Kala-Azar nicht in Frage. Denn, wie oben beschrieben ist, brauchen die Leishmanien mindestens 7 Tage, um sich in den Phlebotomen zu entwickeln und in den Vorderteil vorzudringen. Infiziert sich also eine Sandfliege bei der ersten Mahlzeit, so vergehen immerhin 7 Tage, bis sie infektiös sein kann. Solange aber lebt sie eben nur unter günstigen Verhältnissen. Das ist nur während 2—3 Monaten des Jahres der Fall, und zwar gegen Ende des Sommers. Rechnet man nun mit einer Inkubationszeit von 5—7 Monaten, so ergibt sich daraus, daß im Frühjahr die meisten Erkrankungen zuerst beobachtet werden müssen, was ja auch tatsächlich der Fall ist.

Etwa 24 Stunden nach der Blutmahlzeit legen die Phlebotomenweibchen ihre Eier ab. Die Zahl schwankt zwischen einigen wenigen bis zu mehr als 50. Am meisten werden nach der zweiten Blutmahlzeit abgelegt. Die Stätten der Eiablage und somit die Brutplätze finden sich in unmittelbarer Umgebung der Plätze, wo sich die Phlebotomen selbst finden. Larven von *Phl. argentipes* hat man in einem Umkreis von 20 m von Wohnhäusern und Ställen gefunden, darüber hinaus nicht mehr. Auch hier müssen es wieder Stellen sein, die feucht sind, vor Sonnenlicht geschützt, und daneben müssen noch organische Substanzen vorhanden sein, weil die Larven sich von diesen ernähren. Demgemäß finden sich die Eier und Larven in Schutt- und Abfallhaufen, die unter Bäumen oder Büschen liegen, an der vor Sonne und Wind geschützten Seite des Hauses, in Ritzen und mit Schmutz gefüllten Ecken usw. Besonders bevorzugt scheint Hühnermist zu sein. Der Untergrund muß locker sein. Doch muß man auch an solchen Stellen suchen, wo die oberste Schicht des Bodens sehr fest ist. Denn wenn es nur darunter locker ist, so ist eine solche Stelle gut als Brutplatz geeignet, wenn in der Oberschicht Risse und Sprünge sind, durch die die Eier in die untere Schicht hineingelegt werden können. In der unteren Schicht entwickeln sie sich dann und finden hier ein günstiges Milieu, weil sich unter der festen Oberschicht die Feuchtigkeit gut halten kann.

Aus den abgelegten Eiern entwickeln sich nach 8—9 Tagen die Larven, die, wie schon gesagt, sich von organischen, stickstoffbildenden Substanzen ernähren. Sie machen 4 Stadien durch, von denen jedes etwa 6 Tage dauert. Dann verpuppen sie sich. Aus der Puppe schlüpft nach weiteren 9 Tagen ein neuer Phlebotomus. 24 Stunden nach dem Schlüpfen sticht das Weibchen. Von den abgelegten Eiern können bis zu 70% schlüpfen. Wenn das eiablegende Weibchen mit Leishmanien infiziert ist, so sind die Larven trotzdem leishmanienfrei! Die Leishmanien werden also nicht auf die nachfolgende Generation übertragen. Ein Phlebotomenweibchen, das zum erstenmal sticht, ist also niemals infektiös. Infektiös wird es erst dann, wenn es an einem Leishmaniosekranken gesogen hat und sich Leishmanien in ihm entwickelt haben.

Wie kommt es aber nun, daß auch die infektiösen Phlebotomen lange nicht in jedem Fall eine neue Erkrankung hervorrufen? Warum sind die unzähligen Versuchstiere nur in 4 Fällen, die menschlichen Freiwilligen überhaupt noch nie infiziert worden?

Hierfür gibt es zwei Erklärungen: 1. Vielleicht gelangen die sich in den Phlebotomen entwickelnden Leishmanien gar nicht in den Stechrüssel hinein, so daß sie durch den Stich auch nicht übertragen werden können.

2. Vielleicht weist der Körper des Säugetierwirtes eine natürliche Immunität auf, die die wenigen mit dem Speichel des Phlebotomus übertragenen Leishmanien unschädlich macht, und die Krankheit kann nur dann zum Ausbruch kommen, wenn die Abwehrkräfte des Körpers geschwächt sind. Tatsächlich ist ja auch zu beobachten, daß in den endemischen Gebieten dann besonders viele Krankheitsfälle auftreten, wenn eine andere Krankheit vorausgegangen ist, z. B. die Influenzaepidemie 1919 in Assam.

Auch der Blutdruck soll für den Ausbruch der Krankheit eine Rolle spielen. Kala-Azar-Kranke haben fast stets einen erniedrigten Blutdruck. Das veranlaßte SMITH und andere, hier nach Zusammenhängen zu suchen. Sie fütterten Hamster rein mit Vegetabilien und fanden anschließend einen erhöhten Adrenalinhalt des Blutes. Diese Tiere waren für Leishmanieninfektion nicht empfänglich! Ferner stellten sie fest, daß in den endemischen Kala-Azar-Gebieten Leute mit hohem Blutdruck nicht an Kala-Azar erkrankten.

Ist jedoch die erste Auffassung richtig, daß die Phlebotomen beim Stich keine Leishmanien übertragen, so würden sie für die Übertragung der Krankheit ausscheiden, und man müßte nach einem anderen Übertragungsmodus suchen. So wird hauptsächlich in Indien die Theorie der Kontaktinfektion vertreten. Woher kommen nun die Leishmanien, die diese Art der Verbreitung ermöglichen sollen? In zahlreichen Versuchen hat man nachweisen können, daß sehr häufig Kala-Azar-kranke Tiere und Menschen Leishmanien im Speichel und Nasensekret aufweisen, in einem Versuch in 9 von 15 Fällen. Die Leishmanien waren meist frei, mitunter in polymorphkernigen Leukocyten eingeschlossen. Daneben fanden sich zahlreiche Bakterien und mitunter Spirochäten. Die Leishmanien fanden sich in Nasenschleim, den der Patient ausgeschnaubt hatte; es bestanden keinerlei Anzeichen einer Blutung oder Schleimhautverletzung, so daß die Parasiten aus dem Blut hätten stammen können. Tonsillenabstriche ergaben ebenfalls, daß hier eine Menge Leishmanien vorhanden waren. Kleine Geschwüre auf den Tonsillen enthielten Leishmanien und massenhaft Bakterien. Ferner wurden die Erreger im Kot gefunden bei solchen Fällen, die mit dysenterischen Erscheinungen verbunden waren, des weiteren im Urin und im Prostatasekret. Diese sämtlichen Leishmanien waren nicht etwa degenerierte Formen, sondern hochinfektiös, was dadurch erwiesen wurde, daß man sie Hamstern intraperitoneal einimpfte und dadurch Erkrankungen hervorrufen konnte.

Eine weitere Frage ist die, ob die so aus dem kranken Organismus ausgeschiedenen Erreger lebensfähig sind außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers. In Milch bleiben sie 4 Tage am Leben. Setzt man der Milch Natriumcitrat zu, so wirkt dieses Medium nahezu als Nährboden. In stark feuchter Umgebung bleiben die Leishmanien 24 Stunden am Leben. In trockenem Milieu dagegen sterben sie schon nach 4 Stunden ab.

Auf welchem Wege nun könnte die Kontaktinfektion vor sich gehen? Versuche mit Hamstern haben gezeigt, daß Infektionen auf oralem Wege möglich sind. Früher schloß man diese Möglichkeit aus, weil man der Ansicht war, daß die Leishmanien bei Anwesenheit von Bakterien absterben. Jedoch hat sich mittlerweile herausgestellt, daß sie sehr wohl neben Bakterien leben können und daß auch in Kulturen, die man mit Bakterien verschmutzt hat, Leishmanien sich zur Flagellatenform entwickeln und vermehren. Ihre Lebensfähigkeit wird

also durch die Bakterien nicht beeinträchtigt. Einzig das *Bacterium coli* verhindert die Entwicklung der Leishmanien. Das bedeutet also, auf den Menschen übertragen, daß sich im Darm keine Leishmanien halten könnten, weil dort immer das *Bacterium coli* vorhanden ist. Doch die Tatsache, daß manchmal mit dem Kot Leishmanien ausgeschieden werden, beweist das Gegenteil. Wie kommt das? Man erklärt es sich so, daß die Parasiten sich nicht frei im Darmlumen befinden, sondern daß sie von einer Schleimhülle umgeben sind und dadurch von dem *Bacterium coli* nicht erreicht werden können. Ja, sie halten sich im Darm nicht nur am Leben, sondern können von hier aus sogar Infektionen hervorrufen, wie Versuche bewiesen haben. Man hat Hamster mit dem verschiedenartigsten infizierten Material gefüttert: Aufschwemmung von Kulturen, Brei von Lebern oder Milzen kranker Personen, Brei von infizierten Fliegen. In jedem Falle erkrankte ein hoher Prozentsatz der Tiere. Allerdings war das infizierte Material in jedem Falle in einer so hohen Konzentration gegeben worden, wie sie im Leben nicht vorkommt. Fütterungen mit den Exkrementen kranker Menschen oder Tiere hatten negative Erfolge, nur bei Fütterungen mit Nasenschleim oder Abstrichen von der Rachenmandel kamen einzelne Infektionen vor. Auf welchem Wege die Parasiten aus dem Darm ins Blut gelangen, ist nicht bekannt.

Außer der Infektion auf dem oralen Wege kommt auch noch die durch die Schleimhaut des Mundes und der Nase in Frage. Doch konnte diese Theorie durch Versuche noch nicht gestützt werden.

Für die Kontaktinfektion sprechen die Versuche, bei denen man ein gesundes und ein krankes Tier (Hamster, Hund, Esel) in einen Käfig zusammengesperret hat, und wo dann das gesunde Tier Kala-Azar-krank wurde. Infektion durch irgendwelche blutsaugenden Insekten wurde hierbei vollkommen ausgeschlossen, da man die Tiere in insektenfreien Räumen unterbrachte.

Zu erwähnen sind weiter noch ein Fall von Übertragung beim Coitus mit einer kranken Frau und ein Fall von intrauteriner Übertragung.

FORKNER und ZIA haben die einzelnen Faktoren, die für und gegen eine Übertragung durch Insektenstich und für und gegen eine Kontaktübertragung sprechen, wie folgt zusammengestellt:

Für die Übertragung durch den Stich der Phlebotomen sprechen:

1. Phlebotomen infizieren sich leicht an Kala-Azar-Kranken.
2. In freier Natur sind infizierte Phlebotomen gefunden worden.
3. Die Haut infizierter Menschen und Tiere enthält massenhaft Leishmanien.
4. Überall, wo Kala-Azar vorkommt, sind auch Phlebotomen gefunden worden.
5. Leishmanien, die von den Phlebotomen aufgenommen werden, entwickeln sich in diesen zur Flagellatenform und dringen in den vorderen Abschnitt des Insektes vor.
6. Wenn man infizierte Phlebotomen durch Membranen an sterilen Lösungen füttert, werden diese infiziert.
7. Wenn man Menschen oder Hunde intracutan mit einem Brei von infizierten Phlebotomen impft, entsteht Hautleishmaniose.
8. Vier Hamster, die man verschiedene Male von Phlebotomen beißen ließ, wurden schließlich infiziert (nach 400 Tagen).

9. Ein gesunder Hund, in denselben Käfig gesperrt wie ein kranker und den Stichen von Phlebotomen ausgesetzt, die auch den anderen Hund gestochen hatten, wird krank.

Gegen die Übertragung durch den Stich der Phlebotomen sprechen:

1. Infizierte Phlebotomen sind selbst in den Häusern der Kranken selten zu finden.

2. Nur solche Phlebotomen, die mehrere Male an kranken Menschen gesogen haben, was sie für gewöhnlich nicht tun, sondern nur unter Versuchsbedingungen, sind infektiös.

3. Es ist Kala-Azar aufgetreten bei Leuten, die nie mit Phlebotomen in Berührung gekommen sind.

4. In vielen Gegenden der Welt gibt es Phlebotomen, wo keine Kala-Azar vorkommt.

5. Kulturen von Hautexcisionen, wo infizierte Phlebotomen gestochen hatten, waren negativ.

6. Zahllose Versuchstiere sind den Stichen infizierter Phlebotomen ausgesetzt gewesen, und nur in vier Fällen kam eine Infektion zustande.

7. 11 Menschen stellten sich freiwillig zur Verfügung. Sie wurden viele tausend Male von infizierten Phlebotomen gebissen, doch sie blieben alle gesund.

8. Sperrt man ein gesundes und ein krankes Tier in einen Käfig, ohne daß Phlebotomen vorhanden sind, so wird das Gesunde dennoch krank.

Für Kontaktübertragung sprechen:

1. Es wurden lebensfähige Parasiten gefunden in der Magen- und Darm-schleimhaut, im Urin und Stuhl von Kala-Azar-Kranken.

2. Kala-Azar ist als Haus- und Familienkrankheit bekannt.

3. Während der Epidemien erfordert die Verbreitung der Krankheit innigen Kontakt.

4. Sperrt man gesunde und kranke Tiere in den gleichen Raum, ohne daß blutsaugende Insekten vorhanden sind, so werden die gesunden auch krank.

5. Empfängliche Tiere infizieren sich vom Magen-Darmkanal aus, wenn sie infiziertes Material zu sich nehmen.

6. Ein Mensch infizierte sich vermutlich dadurch, daß er infektiöses Material in den Mund bekam.

7. Die Leishmaniaformen, die man im Körper der Kranken findet, können perorale Infektionen bei Tieren hervorrufen.

8. Das Flagellatenstadium der Leishmanien ist für die Fortpflanzung nicht erforderlich, ebensowenig für die Infektiosität.

9. Es gibt Fälle, von Kala-Azar die durch die Theorie der Insektenübertragung nicht befriedigend erklärt werden können.

10. Hausfliegen und Hundeflöhe verzehren Leishmanien und scheiden sie nach 5 Minuten in ihren Faeces aus.

11. Leishmanien können sich in Milch halten und vermehren über Tage, ja sogar über Monate.

Gegen die Kontaktübertragung sprechen:

1. Die Leishmanien vollenden nicht ihren ganzen Lebenszyklus bei 37° C, d. h. im Körper eines Säugetieres.

2. Nur einer von 151 Hamstern wurde durch Faecesfütterung infiziert.

3. Ein Esel, der wiederholt mit Faeces gefüttert wurde, wurde nicht infiziert.
4. 32 Hamster wurden mit Zentrifugat von dem Urin Kala-Azar-Kranker gefüttert und nicht infiziert.
5. Viele Fälle von endemischer Kala-Azar treten auf, bei denen keine Beziehung zu anderen Kranken besteht. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß selbst schwer infizierte monatelang symptomlos bleiben.
6. Kala-Azar ist eine an Land gebundene Krankheit, die sehr viel öfter in den Außenbezirken der Orte vorkommt als in den Orten selbst.
7. Es ist noch keine Quelle nachgewiesen, aus der reichlich infektiöses Material abgegeben wird.

Welche der beiden Übertragungstheorien nun die richtige ist, wird die weitere Forschung ergeben. Vielleicht kommen beide nebeneinander vor.

Klinik.

In den Anfängen der Kala-Azar-Forschung sah man die Mittelmeer-Kala-Azar und die indische Kala-Azar als zwei verschiedene Krankheiten an. Der Erreger der letzteren sollte die *Leishmania donovani*, die der ersteren die *L. infantum* sein. Später stellte sich dann aber heraus, daß die beiden Erreger vollkommen identisch sind, so daß heute der Erreger der Mittelmeer-Kala-Azar ebenfalls *L. donovani* heißt. Die Identität ergab sich aus dem gleichen kulturellen Verhalten der Krankheitserreger. Anfangs angenommene Größenunterschiede erwiesen sich als nicht vorhanden. Auch Agglutinationsversuche sprachen im Sinne eines vollkommenen Übereinstimmens der Erreger beider Krankheiten: Wenn man nämlich Kaninchen mit Kulturen von *L. donovani*, *L. infantum*, *L. tropica* und *L. brasiliense* hyperimmunisierte, so agglutinierte das Donovan- und das Infantumserum in gleicher Weise Aufschwemmungen von Donovan- und Infantumkulturen, nicht dagegen solche von *L. tropica* und *L. brasiliense*.

Kulturen auf Pferdeblutagar nach NÖLLER bewiesen die Übereinstimmung. Wie oben erwähnt, wachsen in diesen Kulturen die verschiedenen Leishmanien auf ganz bestimmte Art. *L. donovani* und *L. infantum* haben genau die gleiche Wuchsform. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Krankheitsformen besteht darin, daß in Indien zur Hauptsache jugendliche Erwachsene befallen werden, in allen anderen Gebieten aber vorwiegend Kinder zwischen dem 1. und dem 5. Lebensjahr. Die Ursache hierfür ist bis heute nicht bekannt. Eine Verschiedenheit der Erreger liegt jedenfalls nicht vor. Dafür spricht auch, daß z. B. im Mittelmeer durchaus nicht ausschließlich Kinder befallen werden, ebenso wie sie in Indien nicht ganz und gar verschont bleiben.

In neuerer Zeit will CHAGAS mit seinen Mitarbeitern in dem Erreger der amerikanischen visceralen Leishmaniose eine neue Art der Leishmanien sehen. Jedoch ist anzunehmen, daß auch die hier festgestellten Unterschiede nur fiktive sind, die bei näherer Untersuchung schwinden dürften. Da auch klinisch keine wesentlichen Unterschiede vorhanden sind, kann das Krankheitsbild aller Formen von visceraler Leishmaniose gemeinsam abgehandelt werden.

a) Inkubationszeit.

Für die Inkubation liegen die widersprechendsten Angaben vor. MANSON und MUIR sahen Kranke, die sich jedenfalls erst vor 10 bzw. 14 Tagen infiziert hatten. Ein anderer Fall dagegen zeigt die ersten Krankheitserscheinungen frühestens 18 Monate nach der stattgehabten Infektion. Im Durchschnitt rechnet man mit einer Inkubationszeit von etwa einem halben Jahr. Die angeführten großen Unterschiede mögen darin begründet sein, daß es verschiedene Formen der Erkrankung gibt:

1. Eine akute Form, die innerhalb von 30—40 Tagen zum Tode führt. Diese Form ist hauptsächlich in Indien bekannt. Im Mittelmeergebiet kennt man nur wenige derart foudroyant verlaufende Fälle.

2. Häufiger schon ist dort eine subakute Form, die in einigen Monaten abläuft und unbehandelt in 100% zum Tode führt, oft durch interkurrente Erkrankungen.

3. Eine chronische Form, die sich über mehrere Jahre hinziehen kann. Diese ist die weitaus häufigste Form. Hierbei kommen Remissionen vor, Intervalle, in denen sämtliche Erscheinungen der Krankheit wieder zurückgehen, um dann nach einiger Zeit wiederaufzutreten und dann doch schließlich zum Exitus zu führen. Es kommen allerdings bei dieser Form auch Spontanheilungen vor, und zwar in größerer Anzahl als man bis vor kurzem annahm.

Diese drei Formen der Krankheit kann man auch bei der Hundeleishmaniose sehen. Bei der chronischen Form unterscheidet man drei Stadien, die allerdings nicht scharf von einander zu trennen sind:

1. Das Prodromalstadium, das sich von der Inkubationsperiode praktisch nicht abgrenzen läßt.

2. Das Blütstadium, in dem die charakteristischen Krankheitserscheinungen deutlich ausgeprägt sind.

3. Das Endstadium, das heute nur noch in unbehandelten Fällen vorkommt, da die meisten Kranken vorher geheilt werden können.

b) Das Prodromalstadium.

Die Erscheinungen dieses Stadiums sind relativ gering und vollkommen uncharakteristisch. Die ersten Erscheinungen können von Seiten des Magen-Darmtraktus ausgehen: Es zeigen sich periodische Durchfälle, die oft von Obstipationen unterbrochen werden. Manchmal besteht Erbrechen, der Leib kann eine Zeitlang aufgetrieben sein. Doch dann verschwinden diese Zeichen wieder vollkommen. Der Appetit ist während dieser Zeit meist nicht beeinträchtigt. Dennoch nehmen die Patienten an Gewicht ab. Eine allgemeine Schlappeheit macht sich bemerkbar, die sich bei den Erwachsenen als Arbeitsunlust und Scheu vor allen Anstrengungen, bei Kindern in Teilnahmslosigkeit und Spielunlust auswirkt. Daneben kann Nasenbluten auftreten, ferner Kopfschmerzen, ein Katarrh der oberen Luftwege mit Husten. Fieber ist entweder nicht vorhanden oder vollkommen uncharakteristisch. Es kann intermittierend oder remittierend sein, kann aber auch Kontinuatyp zeigen. Dadurch treten oft Verwechslungen mit Typhus, Paratyphus und Maltafieber auf. Oft hat die Fieberkurve ein malariaähnliches Aussehen, und weil der Fieberabfall oft von Schweißausbrüchen begleitet ist, kann man häufig erst durch die erfolglose Anwendung von Chinin

feststellen, daß es sich nicht um Malaria handelt. Ein Milz- und Lebertumor ist in diesem Stadium selten. Die sämtlichen Erscheinungen können wieder verschwinden und nach einiger Zeit wieder auftauchen, so daß die Patienten sich nicht ernstlich krank fühlen, sondern an ein vorübergehendes Unwohlsein glauben und ihrer Arbeit weiter nachgehen. Auf diese Weise läßt sich der Beginn der Erkrankung selten oder nie mit Sicherheit feststellen. Die Dauer dieses Stadiums wird von den einzelnen Patienten sehr unbestimmt angegeben, und sie schwankt wohl auch in weiten Grenzen. Man nimmt heute allgemein eine mittlere Dauer von 1—3 Monaten für dieses Prodromalstadium an.

Das Blutbild ist in diesem Stadium meist normal; nur selten zeigt sich eine geringe Leukopenie. Manchmal beobachtet man auch Anämie, besonders bei schwächlichen Kindern (GIRAUD).

Allmählich werden dann die Krankheitserscheinungen stärker und deutlicher ausgeprägt, die Krankheit tritt in das Blütestadium ein. In diesem Stadium suchen die meisten Patienten zum erstenmal den Arzt auf.

c) Das Blütestadium.

Das Aussehen der Kranken ist jetzt oft sehr charakteristisch: Die Hautfarbe, die im Prodromalstadium nicht verändert war, ist jetzt blaß, oft mit einem gelblichen Ton. Selten ist eine ausgesprochen ikterische Färbung. Der Farbton ist kaum zu verwechseln mit dem erdigen Kolorit der Malariakranken oder, bei Kindern, mit der mehr bräunlichen Hautfärbung der kongenitalen Luetiker. In Indien nimmt die Haut oft eine schwärzliche Farbe an, wovon die Krankheit ihren Namen bekommen haben soll. Im Mittelmeergebiet sieht man diese Pigmentation selten, bei Kindern so gut wie nie. Wenn sie im Mittelmeergebiet auftritt, so dann auch hier nur bei erwachsenen Kranken. Sie zeigt sich immer an unbedeckten Körperstellen, die Licht und Luft ausgesetzt sind. Am bedeckten Körper wird höchstens die physiologische Pigmentation noch verstärkt.

Die Lippen sind bläulich verfärbt, die Ohren sehen wachsartig aus, die Konjunktiven sind blutleer. Auf der Haut finden sich manchmal petechiale Blutungen, vor allem in den späteren Stadien der Krankheit. Dann ist manchmal der ganze Körper von ihnen übersät. Auch auf Schleimhäuten und im Darm können solche Blutungen auftreten, so daß sich fast das Bild einer HENOCHSchen Purpura entwickelt. Ebenso sieht man während der Heilung plötzlich an den Extremitäten Blutungen auftreten, besonders, wenn vorher Ödem bestanden hatte, oder man sieht eine starke Blutungsbereitschaft. Wenn solche Patienten sich stoßen, treten manchmal Hautblutungen auf, wo normalerweise nicht einmal eine Beule entstanden wäre.

Sehr häufig sieht man einen Hautausschlag. Er hat einen bläschenförmigen Charakter und sieht fast aus wie Windpocken. Häufiger sind die Bläschen mit blutiger oder eitriger Flüssigkeit gefüllt, so daß sie wie Pemphigus aussehen. Daneben gibt es aber auch richtige tiefe, zerfallene Geschwüre. Sie treffen häufig mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zusammen, doch gehen sie auch der endgültigen Heilung voraus, so daß man sie als prognostisch günstig ansehen kann. In diesen Geschwüren lassen sich mitunter Leishmanien nachweisen.

Im übrigen ist die Haut trocken und sehr rau. Die Haare fallen aus und werden sehr dünn. NAPIER berichtet von Kindern, die schon fast kahl waren.

In anderen Fällen sieht man flüchtige Ödeme des Gesichts, die wie chlorämische Nephritis aussehen. Oder es treten Ödeme an Händen und Füßen auf. Diese Ödeme verschwinden aber immer sehr schnell wieder. Gegen Ende der Erkrankung können sie bestehen bleiben. In seltenen Fällen sieht man eine Schwellung der äußeren Genitalorgane, in anderen Gelenkschwellungen, die manchmal mit Rötung, Hitzegefühl, Schmerz und Störung der Funktion einhergehen können.

Auch das Abdomen ist stark geschwollen. Doch diese Schwellung ist nicht auf Ascites zurückzuführen, der nur sehr selten auftritt, sondern auf die enorme Volumvergrößerung der Milz. Diese kann bis ins kleine Becken hineinragen und die Mittellinie um mehrere Querfingerbreiten überschreiten. Bei kaum einer anderen Erkrankung gibt es eine solch starke Milzvergrößerung. Sie bildet sich meist langsam aus; selten sieht man eine akute Milzvergrößerung. Im Beginn ist die Milz noch weich, später wird sie sehr bald fest, so daß man die Einkerbungen am Rande deutlich durch die Bauchdecken hindurch fühlen kann. Die Milz wird nicht deformiert, sie vergrößert sich nach allen Richtungen gleichmäßig. Die Oberfläche des Organs ist stets glatt. Oft treten durch die enorme Vergrößerung Spannungen der Milzkapsel auf, und die Patienten klagen über Schmerzen in der linken Bauchseite. Die Milz selbst ist nicht druckempfindlich. Sie ist meist gut verschieblich, und nur bei sehr hohen Schwellungsgraden wird sie zwischen die anderen Bauchorgane fest eingeklemt. Es besteht keine Beziehung zwischen der Größe des Milztumors und der Schwere des Krankheitsbildes. Im Gegenteil findet man bei den akut verlaufenden Fällen meist nur eine kleine Milz, während die weniger schweren chronischen Fälle meist eine sehr beträchtliche Milzvergrößerung aufweisen. Durch die Therapie oder bei spontaner Heilung geht der Milztumor meistens vollkommen zurück. Andererseits ist aber auch zu beobachten, daß die Milz im letalen Stadium kurz vor dem Tode oft fast vollkommen wieder abschwilt. In wenigen Fällen kommt es auch zum Tode durch Milztumor.

Neben der Milz ist auch die Leber geschwollen, aber bei weitem nicht so hochgradig wie die Milz. Manchmal kann die Leberschwellung ganz ausbleiben, manchmal ist sie vor der Milzschwellung da. Auch hier ist das Organ bei Beginn der Schwellung noch weich, um nachher fester zu werden. Der Leberrand ist bei der Palpation schmerzhaft. Manchmal treten auch spontane Schmerzen in der Lebergegend auf, die auf Kapselspannung zurückgeführt werden müssen.

PRAN KUMAR GUHA vermutete wegen der Schwellung eine pathologische Störung der Leberfunktionen und prüfte diese auf vier Weisen: 1. Mit dem Lävulosestest zur Prüfung der Zuckerverarbeitung. Hier fand er in 15 Fällen normale, in 11 Fällen pathologische Werte. 2. Mit der VAN DEN BERGSchen Reaktion (Bilirubinprobe). Sie war in den meisten Fällen negativ, in einigen Fällen nach längerer Zeit positiv. 3. Mit dem Ikterusindex, der den Bilirubin-gehalt des Blutes angibt. In 4 von 11 Fällen zeigte sich ein latenter Ikterus. 4. Mit der Urobilinprobe im Harn. Diese war stets positiv (zum Unterschied von der chronischen Malaria).

Neben Milz- und Leberschwellung wird eine Schwellung der Lymphknoten beschrieben. Diese ist aber nie sehr hochgradig. Befallen sind die Hals-, Achsel-

höhlen-, inguinalen und cruralen Lymphknoten. Sie erreichen selten mehr als Haselnußgröße und bleiben frei beweglich. Im Röntgenbild können sie das Bild einer tracheobronchialen Adenopathie machen. D'OELSCHNITZ hält die Lymphdrüsenanschwellungen für ein wichtiges diagnostisches Zeichen. Da sie aber lange nicht in allen Fällen auftreten, haben sie wohl doch geringere Bedeutung.

Wichtig dagegen ist das Fieber. Es ist sehr unregelmäßig und untypisch. Die Form der Fieberkurve ist außerordentlich vielgestaltig. Im Anfang sieht man häufig sich wiederholende Fieberanfälle, die sehr kurz dauern (manchmal nur eine halbe oder eine Stunde). Dazwischen können dann vollkommen fieberfreie Zwischenräume eintreten, in denen sogar mitunter Untertemperaturen beobachtet werden. Oder man sieht intermittierendes Fieber mit 1, 2 oder sogar 3 täglichen Anfällen, die sich selten zu der gleichen Tageszeit wiederholen. Die Form, die man als charakteristisch für Kala-Azar bezeichnet, ist das zweigipfelige, intermittierende Fieber. Bei diesem tritt gewöhnlich morgens und abends je ein Fieberanfall auf, mittags und nachts die Intermission. Diese Form kommt aber lange nicht bei allen Kala-Azar-Kranken vor. Wenn sie jedoch auftritt, ist der Verdacht auf Kala-Azar nicht von der Hand zu weisen. Es kommt aber auch remittierendes Fieber mit 1, 2 oder 3 Anfällen vor. Im vorgeschrittenen Stadium, oft aber auch schon zu Beginn, nimmt das Fieber continuaartigen Charakter an, wodurch sich nicht selten Verwechslungen mit Typhus ereignen.

Die Temperaturgrade, die erreicht werden, sind ganz beträchtlich. Im Anfang finden sich 38,5—39°, später 40° und mehr. Es sind Fälle beschrieben, in denen die Temperatur 41,5° überschritt.

Ein Fieberanfall wird selten durch einen Schüttelfrost eingeleitet. Häufiger schon beobachtet man ein Frösteln vor Eintritt des Fiebers. Doch ist eine Regelmäßigkeit hier nicht festzustellen. Der Fieberabfall dagegen ist häufig von einem heftigen Schweißausbruch begleitet. Dieses Symptom verleitet zu der Fehldiagnose „Malaria“.

Als weiteres Symptom finden sich Störungen im Verdauungstraktus. Die Zunge ist gewöhnlich trocken, bei bestehender Obstipation leicht belegt. Häufig wird Gingivitis beobachtet, die oft von Zahnausfall gefolgt werden kann. Auch Stomatitis ist nicht selten Begleiterscheinung der Kala-Azar. Das Zahnfleisch neigt, besonders in den späteren Stadien, zu Blutungen. Über eine schwere Komplikation, das Cancrum oris oder Noma siehe weiter unten.

Die hintere Pharynxwand ist oft entzündlich gerötet.

Während im Anfang der Erkrankung der Appetit gut ist, tritt jetzt Anorexie auf. Diese hat eine starke Abmagerung zur Folge, die bis zur Kachexie gehen kann. Die Backenknochen treten aus dem eingefallenen Gesicht hervor, die Arme und Beine werden dünn und welk, die Rippen springen gitterartig aus der Brustwand hervor. Im krassen Gegensatz dazu steht das stark geschwollene Abdomen, das man als Froschbauch bezeichnet hat. Die Abmagerung wird noch gesteigert dadurch, daß die eben aufgenommene Nahrung oft wieder ausgebrochen wird. Manchmal ist dieses Erbrechen unstillbar, so daß jede Nahrungsaufnahme unmöglich ist.

Von seiten des Darmes finden sich Erscheinungen in Form von heftigen Durchfällen, die Dysenteriecharakter haben, mit blutigen und schleimigen

Beimengungen, begleitet von Koliken und quälenden Tenesmen. Diese Durchfälle sind so häufig, daß man sie als einen wesentlichen Teil des Krankheitsbildes angesehen hat. Doch ist es nicht möglich, den spezifischen Charakter der Durchfälle nachzuweisen, vielmehr hat man in vielen Fällen Entamoeba histolytica oder Dysenteriebacillen gefunden. Diese Dysenterien sind manchmal der Grund, warum die Kranken überhaupt den Arzt aufsuchen.

Im Darm finden sich oft ausgesprochene Geschwürsbildungen, die manchmal zu profusen Darmblutungen führen oder perforieren können. (CHRISTOPHERS sah einen Fall von tödlicher Peritonitis auf Grund eines solchen durchgebrochenen Darmgeschwürs.) In den Darmgeschwüren sind Leishmanien gefunden worden.

Das Blut zeigt deutliche Veränderungen, die zwar nicht immer auftreten, aber doch in den meisten Fällen und dann typisch sind. Fast immer zeigt sich eine deutliche Anämie, die im Mittelmeergebiet stärker ist als in Indien. Sie erreicht mittlere Grade. Die roten Blutkörperchen betragen im Mittel 1,5 bis 2,5 Millionen. Im Endstadium sinken die Werte noch tiefer. Es handelt sich in fast allen Fällen um eine hypochrome Anämie. Selten wird einmal ein Färbeindex über 1 festgestellt. Die Anämie beruht auf geringerer Herstellung von roten Blutkörperchen im Knochenmark, weil dieses durch die Vermehrung der Leishmanien in ihm mechanisch geschädigt ist. Es ist also eine myelophthisische Anämie (MO TEN SEI).

Die Hämoglobinwerte schwanken stark. Sie betragen im Mittel 50—40%.

Oft sieht man eine Anisocytose, dagegen selten Poikilocytose und Polychromasie. Manchmal finden sich einige polychromatische Makrocyten; im allgemeinen ist die Anämie mikrocytär. In seltenen Fällen sieht man höhere Normoblastenwerte. Meist sind sie nicht zu finden.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen ist vermindert (CANNATA). Eine Eigentümlichkeit des Kala-Azar-Blutes ist die, daß bei Zusatz von Aqua destillata die roten Blutkörperchen nicht vollkommen hämolysieren. Das liegt jedenfalls am Kala-Azar-Serum. Denn wenn man die roten Blutkörperchen Kala-Azar-Kranker mit normalem Menschenserum wäscht, hämolysieren sie wieder normal.

Das weiße Blutbild zeigt Veränderungen in Richtung einer starken Leukopenie. Sie ist im Mittelmeergebiet meist nicht so ausgeprägt wie in Indien. Die Verminderung der weißen Blutkörperchen zeigt sich im wesentlichen in einer Abnahme der polymorphkernigen Leukocyten, so daß eine deutliche relative Monocytose auftritt. Wird im Gegensatz zu dem Gesagten bei einem Kala-Azar-Kranken eine Leukocytose festgestellt, so beruht sie meist auf einer interkurrenten Erkrankung, die Leukocytose macht. Es ist eine bekannte Erscheinung, daß in den Fällen, wo eine solche Komplikation überstanden wurde, die Kala-Azar manchmal ohne weitere Therapie ausheilt, was also vielleicht auf die Leukocytose zurückzuführen ist.

Die Leukopenie hat man zu erklären versucht aus dem Vorhandensein eines Leukotoxins im Serum Kala-Azar-Kranker. Bringt man normales Blut mit dem Serum eines Kala-Azar-Kranken zusammen und zählt nach 1 Stunde, so zeigt sich eine Abnahme hauptsächlich der polymorphkernigen Elemente bis auf 1400 im Kubikmillimeter.

Neben den Polymorphen sind auch die Eosinophilen herabgesetzt oder fehlen vollkommen, ebenso die basophilen Leukocyten.

Als weitere Veränderung des Blutes ist anzuführen, daß die Viscosität herabgesetzt ist. Sie beträgt bei Kala-Azar-Kranken $3,24 \pm 0,6$. Ferner ist die Blutsenkung wesentlich beschleunigt. Sie beträgt nach der WESTERGREENSchen Methode 83 ± 14 . Die Gerinnungszeit ist verlängert: $4,38 \pm 0,17$ Minuten. Im Serum stellt man eine deutliche Zunahme des Globulingehaltes fest. Dieses Globulin ist außerdem noch verändert und zeigt antikomplementäre Eigenschaften. Diese Veränderung wird als die Ursache der positiven Serumreaktionen bei der Kala-Azar (s. später!) angesehen. Ebenfalls vermehrt ist das Euglobulin und das Fibrinogen, dagegen vermindert das Albumin. Der Alkaligehalt des Blutes ist nach mehreren Autoren herabgesetzt, ebenso der Cholesteringehalt.

Über den Blutzucker sind die Ansichten geteilt. Im Mittelmeergebiet soll er erhöht sein (AURICCHIO), in Indien deutlich erniedrigt (NAPIER). Der Eisen- und Calciumgehalt des Blutes ist ebenfalls herabgesetzt.

Das Herz zeigt keine schweren Veränderungen. Geräusche hört man bei Kindern selten, bei Erwachsenen in der Regel. Durch die toxische Wirkung der Leishmanien wird das Herz geschwächt, es kann zu Dilatation und Hypertrophie kommen (NAPIER). Der Blutdruck ist immer erniedrigt, der Puls klein und stets stark beschleunigt. Auch in den fieberfreien Intervallen bleibt die Tachykardie bestehen. Sie wird während der Fieberanfälle manchmal so stark, daß man längere Zeit hindurch Herzmittel geben muß. Doch ist die Gefahr des Herztodes eine sehr geringe, er kommt nur sehr selten vor.

Der Respirationstrakt neigt zu entzündlichen Prozessen. Mitunter besteht eine leichte Rhinitis. Im Nasensekret können Leishmanien ausgeschieden werden. Im späteren Stadium kommt es häufig zu langanhaltendem Nasenbluten.

Die größeren und mittleren Bronchien sind oft entzündet; häufig kommt es zu einer interkurrenten Bronchopneumonie. Auch croupöse Pneumonien und Pleuritiden treten nicht selten als Komplikationen auf.

In allen Krankheitsstadien beobachtet man häufig einen trockenen Husten, für den sich keine organische Grundlage in der Lunge finden läßt. Man führt ihn auf Druck auf den Nervus vagus durch die vergrößerte Milz zurück.

Im terminalen Stadium treten Atembeschwerden auf, die man zurückführt einmal auf die starke Anämie, zum anderen auf das Lungenödem, das sich jetzt ausbildet.

Das uropoetische System zeigt nur geringe Beteiligung. In vielen Fällen besteht eine leichte Albuminurie. Gelegentlich sieht man auch einmal etwas Blut im Urin, einmal wurde eine Lipämie beobachtet. Die Diazoprobe ist bisweilen positiv, die Urobilinogenprobe immer. Manchmal werden Leishmanien im Urin gefunden. Bei stärkerer Veränderung der Nierentätigkeit handelt es sich stets um eine Komplikation, die mit der Kala-Azar nicht in ursächlichem Zusammenhang steht. Ein frühzeitiges Symptom von Seiten des Genitaltraktes ist die Amenorrhöe. Sie tritt so gut wie immer auf. Daraus könnte man entnehmen, daß auch die Konzeption gestört ist. Das ist aber nicht der Fall. Denn es sind mehrere Fälle bekannt, in denen die Frau im Laufe der

Krankheit konzipiert hat. Die Schwangerschaften wurden ohne jeden Zwischenfall beendet. In anderen Fällen sah man stärkere Genitalblutungen; ferner werden Cervix- und Vulvagangrän erwähnt.

Bei Männern macht die Kala-Azar an den Genitalorganen keine Veränderungen. Nur ist in späteren Stadien die Libido herabgesetzt oder erloschen.

Das Nervensystem scheint relativ frei von den schädigenden Einflüssen der Leishmanien zu bleiben. Die Kranken sind klar, auch wenn sie hohes Fieber haben. Dennoch ist eine gewisse Wirkung auf das Großhirn nicht abzuleugnen. Die Kranken sind teilsnahmslos und ohne jedes Interesse. Hin und wieder kommen auch Leptomeningitiden vor, bei denen Leishmanien in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden können. Im allgemeinen aber sind Delirien, Benommenheit und Koma sehr selten.

Zu erwähnen sind noch Augenhintergrundsblutungen, wie sie in China beschrieben werden. Sie bilden sich bei eingeleiteter Behandlung schnell zurück.

MALAMOS berichtet von einem Fall von Keratomalacie, der darauf zurückzuführen ist, daß es bei der wegen der Anorexie nur geringen Nahrungsaufnahme zu einem Mangel an Vitamin A kommt. Sie soll ein prognostisch ungünstiges Zeichen sein.

Das Knochenmark wird durch die Leishmanien angegriffen, die sich in ihm vermehren. Oftmals sind die Knochen schmerzhaft, und besonders die langen Röhrenknochen sind sehr empfindlich, hauptsächlich bei Kindern. NAPIER beschreibt ein Ödem des Periosts, das er auf die Veränderungen im Knochenmark zurückführt.

d) Das Endstadium.

Setzt im zweiten Stadium der Krankheit keine Heilung ein, so geht sie in das dritte, in das Endstadium, über. In diesem Stadium sind alle die für das zweite Stadium angeführten Erscheinungen in höchster Ausbildung vorhanden: Stärkste Kachexie, hohes Fieber, meist höher als bisher, das nicht von fieberfreien Intervallen unterbrochen ist, unstillbare Diarrhöen, Blutungen aus Darm, Haut und Schleimhaut, Epistaxis, Hämaturie, Hämatemesis, Genitalblutungen, vollkommene Apathie. Der Kranke nimmt keine Nahrung mehr zu sich, er siecht langsam dahin, bis er unter hochgradigen Erschöpfungserscheinungen zugrunde geht. Oft wird das Ende beschleunigt durch interkurrente Erkrankungen. In den letzten Tagen beobachtet man ziemlich regelmäßig eine starke Abnahme des Milztumors. Auch verschwinden die Parasiten aus dem Blut und den Organen (s. S. 97).

Seit Einführung der Antimontherapie sieht man dieses Endstadium nur noch sehr selten. Wenn Kala-Azar-Kranke heute sterben, so sterben sie meist nicht an der Kala-Azar, sondern an einer dabei aufgetretenen Komplikation. Nur in ganz wenigen Fällen, in denen die Patienten nicht auf Antimon ansprechen, kommt es noch einmal zu diesen terminalen Erscheinungen.

Die Krankheit braucht aber auch ohne Behandlung nicht dieses letzte Stadium zu erreichen, sondern es kann zur Spontanheilung kommen. Dann bilden sich alle die oben genannten Erscheinungen wieder zurück, und selbst ein hochgradiger Milztumor kann vollkommen wieder schwinden.

An dieser Stelle mag die Krankengeschichte des letzten im Tropeninstitut in Hamburg behandelten und geheilten Falles von Kala-Azar folgen.

Es handelt sich um einen 32jährigen Inder, der von einem Schiff in ein Hamburger Krankenhaus eingeliefert wurde, weil er seit längerer Zeit Fieber hatte und seit etwa 14 Tagen Brustschmerzen und Husten. Es bestehen keine Durchfälle und kein Erbrechen, jedoch ist eine geringe Milzschwellung festzustellen. Das Fieber steigt an und weist häufig am Tage zwei Gipfel auf mit einer dazwischen liegenden Remission. Die Diagnose wurde in diesem Krankenhaus nicht gestellt. Man dachte an das amphibolische Stadium eines Typhus, da eine Leukopenie von 1500 bestand. Jedoch war die Agglutination auf Typhus negativ, ebenso die Agglutinationsproben auf Paratyphus und Weil. Man dachte weiter an Malaria, konnte jedoch keine Plasmodien finden. Therapeutisch gab man Atebrin und Cebion Merck, ohne Erfolg. Da die Genese des Fiebers und der Beschwerden nicht festgestellt werden konnte, wurde der Patient dem Tropenkrankenhaus überwiesen.

Hier wurde unter anderem sofort die Formol-Gel-Probe angestellt, die einen deutlich positiven Ausschlag zeigte. Die daraufhin vorgenommene Leberpunktion ergibt einen sicheren Leishmanienfund. So wird die Diagnose „Kala-Azar“ gestellt und die Behandlung mit Tartarus stibiatus begonnen.

Blutbild: Hb 45%, Erythrocyten 1,9 Millionen, Leukocyten 1800. RR 90/75. Senkung nach 1 Stunde 120.

Nach einer Woche ist die Milzschwellung noch stärker, die Formol-Gel- und die Antimon-Probe stark positiv. Das weiße Blutbild zeigt eine Monocytose von 22% bei einer Leukopenie von 2000.

Die Anämie ist nicht allein auf die Kala-Azar zurückzuführen, sondern es werden auch noch Würmer festgestellt: Ascariden, Trichocephalen, Oxyuren. Daher werden zwei Wurmkuren durchgeführt. Zur Bekämpfung der Anämie wird Eisen und Campolon gegeben. Der Patient erhält 12 Tartarusspritzen mit insgesamt 1,08 g Tartarus stibiatus. Danach ist die Milzschwellung bedeutend zurückgegangen, die Leukopenie schwindet, das Körpergewicht nimmt zu. Der Blutdruck ist noch niedrig, es besteht noch eine deutliche Mononukleose, die Formol-Gel-Probe ist noch stark positiv. Der Patient bekommt eine Nachkur mit Neostibosan (Gesamtmenge 1,1 g) und wird nach Beendigung dieser Nachkur als geheilt entlassen.

Blutbild: Hb. 70%, Erythrocyten 3,6 Millionen, Leukocyten 6800, davon Basophile 2%, Stabkernige 7%, Segmentkernige 56%, Lymphocyten 30%, Monocyten 5%. Formol-Gel-Probe noch stark positiv.

e) Komplikationen.

Durch die Leishmaniose scheint die Widerstandskraft des Körpers gegen alle schädigenden Einflüsse herabgesetzt zu sein. Daher kann es in allen Stadien der Krankheit zu Komplikationen kommen. Am gefährlichsten von diesen ist das Noma oder Cancrum oris. Dies ist eine Gangrän der Mund- und Wangenschleimhaut, die fast immer zum Tode führt. Sie wurde zuerst in Indien beobachtet, ist aber im Mittelmeergebiet durchaus nicht selten. Sie beginnt meistens an der Mundschleimhaut, die ja fast immer entzündet ist, und setzt sich von dort fort auf die Lippen, Wangen, Kinn und manchmal auch die Nase. In manchen Fällen kann der Prozeß noch weiter fortschreiten und auf den Gaumen und die Gesichtsknochen übergreifen, wenn es nicht inzwischen zum Exitus gekommen ist. Die Geschwürsbildung wird nicht durch die Leishmanien hervorgerufen. Diese sind in ihnen nicht oder doch nur sehr selten nachgewiesen worden. Es handelt sich vielmehr um eine Sekundärinfektion mit den in der Mundhöhle vorhandenen Spirochäten und fusiformen Bacillen, welche sich auf Grund der durch die Leishmaniose herabgesetzten Widerstandskraft der Gewebe festsetzen können.

Die gangränöse Schleimhaut ist schwarzgrün verfärbt und sondert ein stinkendes Sekret ab, das aus den Mundwinkeln abfließt. Wenn Blutgefäße arrodieren werden, kann es zum Einbruch der Erreger in die Blutbahn kommen,

und damit zur tödlichen Sepsis. Auch ein Übergreifen auf das Mittelohr und anschließender mastoidealer Absceß ist möglich.

Heute ist Noma seltener geworden, wie man annimmt, auf Grund der Antiseptik.

Ähnliche gangränöse Prozesse sind mitunter an den Genitalien und am After zu bemerken, also an Stellen, wo der Körper dem Eindringen von Krankheitskeimen nur geringen Widerstand entgegensetzt. Auch die Absceßbildung nach intramuskulärer Injektion der zur Therapie erforderlichen Antimonpräparate beruht wohl auf der herabgesetzten Widerstandskraft der Gewebe.

Nach NAPIER treten in 90% aller Fälle am Respirationstrakt Komplikationen auf. Er sah fast immer eine mehr oder weniger starke Bronchitis, die sich manchmal zur Bronchopneumonie entwickelt. Ferner kommen croupöse Pneumonien, Lungenabscesse, Lungengangrän, Pleuritis mit Empyem vor. Eine Pneumonie ist immer eine sehr schwere Komplikation. Doch wenn sie überstanden wird, so begünstigt sie ungemein die Heilung der Kala-Azar; wie man vermutet, durch die durch sie hervorgerufene Leukocytose. Nicht ganz selten kommt es auch vor, daß Kala-Azar mit Tuberkulose zusammen auftritt. Eine wichtige Komplikation, von der in der letzten Zeit öfter berichtet wird, besonders aus Tunis, ist das Glottisödem. Es tritt besonders im Endstadium auf, kann aber auch in anderen den Stadien erscheinen. Es ist eines der oben beschriebenen flüchtigen Ödeme, das sich ausnahmsweise einmal an der Glottis ansetzt. Wenn es sich nicht sehr schnell wieder zurückbildet, kommt es unter den hierfür bekannten Erscheinungen (Atemnot, Angstgefühl, Schweißausbruch, hochgradige Erregung, Cyanose des Gesichts und der Extremitäten) zum Erstickungstod.

Die oben beschriebenen dysenterieartigen Diarrhöen bleiben im Endstadium so gut wie nie aus und können die unmittelbare Todesursache sein.

Manchmal kommt es auch zu Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt, die aber fast nie deletäre Grade annehmen.

Tödliche Blutungen dagegen können auftreten auf dem Boden einer hämorrhagischen Gingivitis oder als unstillbares Nasenbluten. Es scheint überhaupt eine erhöhte Blutungsbereitschaft vorhanden zu sein, wie aus den häufig auftretenden Hautblutungen hervorgeht, die den ganzen Stamm und die Extremitäten bedecken können. Bevorzugte Stellen sind die Knöchel und die Gelenke, wenn diese vorher der Sitz von Ödemen gewesen sind. LAVERAN beschreibt einen Fall, bei dem es aus einem kleinen Geschwür am Lidwinkel zu einer schweren, fast tödlichen Blutung gekommen war. Am Kreislaufsystem sind keine Komplikationen bekannt. GIRAUD erwähnt die Endokarditis, meint aber selbst, daß sie wohl nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Kala-Azar steht.

In einigen Kala-Azar-Fällen finden sich große Eiweißmengen im Urin, und es treten Ödeme auf, die auf eine Nierenschädigung hinweisen. Hier ist zu der Kala-Azar eine Nephrose hinzugetreten, die von verschiedenen Autoren auf die Antimonbehandlung zurückgeführt wird. Sie verlangen, daß bei ihrem Auftreten die Behandlung sofort abgesetzt wird.

MALAMOS beschreibt einen Fall von einem 8jährigen Mädchen, bei dem er so verfuhr. Da sich nach Absetzen der Behandlung aber der Zustand sehr

verschlechterte, fuhr er fort, Antimon zu geben. Der Zustand besserte sich, und auch die Nephrose ging ohne weitere Behandlung zurück.

Nicht nur Nephrose, sondern auch hämorrhagische Glomerulonephritis wird als Komplikation von Kala-Azar angegeben (JEMMA). Sie macht dann die bekannten Erscheinungen. Ob sie mit der Kala-Azar in kausalem Zusammenhang steht, mag dahingestellt bleiben. In den letzten Jahren wird aus China über Agranulocytose als Komplikation berichtet. In Indien und im Mittelmeer ist sie nicht aufgetreten. Man führt sie auf die Behandlung mit Antimonpräparaten zurück, die den Benzinring enthalten, weil dieser das Knochenmark schädigt, und zwar insbesondere das Zentrum für die Granulocyten. Doch haben mittlerweile angestellte Untersuchungen gezeigt, 1. daß Patienten, die nicht mit solchen Präparaten behandelt wurden, ebenfalls Agranulocytose bekamen, und 2. daß Kaninchen, die man mit großen Dosen dieser Verbindungen fütterte, nicht an Agranulocytose erkrankten. Demnach haben die erwähnten Präparate keinen Anteil an der Ausbildung der Agranulocytose, und es ist nicht nötig, sie abzusetzen, wenn dieses Krankheitsbild sich entwickelt, ja, es ist sogar zwecklos.

Einige andere Erkrankungen, die gleichzeitig neben der Kala-Azar den Körper befallen können, sind nicht als Komplikationen zu werten, da sie nicht in irgendeinem Zusammenhang mit der Kala-Azar stehen, sondern lediglich zufällig zur gleichen Zeit auftreten.

Relativ selten treten Infektionskrankheiten neben der Kala-Azar auf. Bei gleichzeitigem Vorkommen von Typhus und Kala-Azar gestaltet sich die Diagnose sehr schwierig, da man nur schwer auf den Gedanken kommen dürfte, daß beides hier vorliegt. Wenn man schon eine Kala-Azar diagnostiziert hat, so wird man die Erscheinungen des Typhus zunächst auch auf diese zurückführen.

Im Mittelmeerraum kommen gelegentlich Kala-Azar und Maltafieber nebeneinander vor. Auch hier wird man zunächst nur eine der beiden Krankheiten diagnostizieren, entweder durch den Leishmaniennachweis die Kala-Azar, oder durch Brucellennachweis und Agglutination das Maltafieber.

In Indien, aber auch in den anderen Gebieten, besteht neben der Kala-Azar oft eine Wurmerkrankung. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Ankylostomen. Dabei kommt es dann zu höchstgradiger Anämie. Schistosomen finden sich häufig im Sudan. Aber auch andere Darmparasiten werden gefunden, die häufig dann die Ursache für die bei Kala-Azar oft auftretenden Diarrhöen sind.

Gelegentlich kommt spinale Kinderlähmung in Verbindung mit Kala-Azar vor. Wird sie überstanden, so ist die Prognose für die Kala-Azar günstig; sie kann dann spontan ausheilen.

Eine Kombination, über die recht häufig berichtet wird, ist die von Kala-Azar mit Tuberkulose. Man stellt sich vor, daß durch die Kala-Azar die normale Widerstandskraft des menschlichen Organismus gegen die Tuberkelbacillen herabgesetzt wird. Das drückt sich auch darin aus, daß die Tuberkulinreaktion die vor der Kala-Azar positiv war, während dieser negativ wird.

Eine Frage, die bisher noch nicht endgültig gelöst ist, ist die, ob Malaria neben Kala-Azar vorkommen kann. Die meisten Autoren behaupten, daß zwischen Malaria und Kala-Azar ein Antagonismus bestehe, so daß sie nicht

zusammen vorkommen könnten. Hierfür spricht, daß in Gebieten, wo Kala-Azar und Malaria gemeinsam vorkommen, fast nie Patienten gefunden werden, die an beiden Krankheiten gleichzeitig leiden. Andererseits sind aber doch auch Fälle gemeinsamen Vorkommens beschrieben worden, besonders aus dem Sudan. Vielleicht sieht man sie nur deshalb so selten nebeneinander, weil in den meisten Fällen von Kala-Azar-Erkrankung die Eltern der erkrankten Kinder oder auch die hinzugezogenen Ärzte an Malaria denken und Chinin geben, so daß später bei der Suche nach den Parasiten diese bereits aus dem Blute verschwunden sind.

f) Nachkrankheiten.

NAPIER beschreibt Kala-Azar-Fälle, bei denen nach der Heilung chronische Splenomegalie mit Anämie auftrat. Der Milztumor war sehr ausgedehnt, doch konnten trotz mehrfacher Punktion keine Leishmanien mehr nachgewiesen werden. Ebenso waren die serologischen Teste vollkommen negativ. Daneben aber bestand eine hochgradige Anämie von perniziösem Typus und eine Leukopenie um 2000. Jegliche Behandlung blieb ohne Erfolg, die Erscheinungen blieben bestehen. Ein Fall wurde von NAPIER 5 Jahre lang beobachtet und während dieser Zeit keine wesentliche Änderung festgestellt. Im Mittelmeergebiet ist von dieser Nachkrankheit bisher noch nicht berichtet worden.

Eine andere Nachkrankheit, die im Mittelmeer ebenfalls noch nicht gefunden ist, ist die Lebercirrhose. NAPIER beobachtete bei einzelnen Kranken jahrelang subfebrile, unregelmäßige Temperaturen, deutlichen Ascites und Milzschwellung. Gleichzeitig besteht Leukopenie. Die serologischen Teste sind meistens positiv. In Ausstrichen von Milzpunktionssaft finden sich meist keine Parasiten, doch lassen sie sich sehr oft auf N.N.N.-Nährboden züchten. In manchen Fällen lassen sich keine Parasiten nachweisen. Antimonbehandlung bleibt ohne jeden Einfluß auf diese Erscheinungen. Bei der Sektion zeigen sich ausgedehnte fibröse Umwandlungen der Leber, das Leberparenchym ist in großem Ausmaße durch fibröses Gewebe ersetzt.

Die Fälle, in denen Leishmanien vorhanden sind, und die, bei denen solche nicht nachgewiesen werden können, gleichen sich klinisch so sehr, daß NAPIER annimmt, daß auch in den letzteren Fällen Leishmanien die Ursache der Erkrankung sind, daß sie nur aus irgendeinem Grunde abgestorben sind.

Ein großer Teil der Patienten, die mit Antimon behandelt wurden, zeigen etwa $\frac{1}{4}$ Jahr nach Beendigung der Kur einen katarrhalischen Ikterus. Meistens besteht kurz vorher, etwa 1—2 Wochen, Fieber sowie Schmerzen in der Lebergegend. Nach Abfallen des Fiebers tritt dann der Ikterus auf. Manchmal ist die Leber leicht vergrößert, immer aber ist die Gallenblase deutlich fühlbar und druckempfindlich. Während die übrigen Symptome meistens schnell wieder abklingen, bleibt der Ikterus oft monatelang bestehen.

Eine weitere Nachkrankheit, die bisher ebenfalls nur in Indien beschrieben wurde, ist das Pest-Kala-Azar-Hautleishmanoid. Es wurde in seinen Erscheinungen zum erstenmal 1904 von CHRISTOPHERS beschrieben und in seiner Wesensart 1922 von BRAHMACHARI erkannt. Seitdem sind eine große Anzahl derartiger Fälle aus Indien berichtet worden. Bei dem von BRAHMACHARI beschriebenen Fall bot sich folgendes Bild:

Ungefähr 1 Jahr nach Absetzen der Antimonbehandlung traten im Gesicht depigmentierte Flecke auf, die sich späterhin über den ganzen Körper verteilten. Sie vergrößerten

sich allmählich und aus ihnen entwickelten sich papillomatöse Knötchen von brauner Farbe. Diese waren nicht sehr groß, zeigten keinen geschwürigen Zerfall und waren nicht hyper- und nicht anästhetisch. Der Patient wurde zunächst auf Lepra behandelt. Später jedoch machte man Abstriche von den Knötchen und fand keine Leprabacillen, dafür aber LEISHMAN-DONOVAN-Körperchen in großer Zahl.

Bei anderen Fällen findet sich manchmal gleichzeitig eine erythemartige Rötung des Gesichts, vereinzelt auch des Rumpfes und der Extremitäten. Je nach dem Stadium, in dem man die Kranken zu Gesicht bekommt, erwecken sie den Eindruck eines Xanthoma tuberosum multiplex, der Lepra oder, wenn man sie schon im Stadium der Depigmentation zu Gesicht bekommt, das Leukoderma. Bei keinem einzigen lassen sich Zeichen noch vorhandener Kala-Azar nachweisen: Milz und Leber sind nicht geschwollen, das Blutbild ist nicht pathologisch verändert, es lassen sich in Milz, Leber, Knochenmark und Blut keine Leishmanien nachweisen. Dagegen sind diese sehr leicht zu finden in den papillomatösen Knötchen, und etwas schwerer, aber auch mit Sicherheit, in den depigmentierten Hautstellen. Die Behandlung muß mit einer erneuten Antimonkur versucht werden, die sehr lange und mit sehr großen Dosen durchgeführt werden muß, wenn sie von Erfolg sein soll. Meistens ist eine Heilung zu erzielen.

Die Entstehung dieses merkwürdigen Krankheitsbildes ist bis jetzt noch nicht klar. Früher nahm man an, daß das Kala-Azar-Hautleishmanoid nur nach Antimonbehandlung auftrat und machte diese daher dafür verantwortlich. Man meinte, daß die Leishmanien durch das Antimon dermatotrop würden, oder daß die Haut durch das Antimon langsam vergiftet würde, so daß die Parasiten sich jetzt in ihr ansiedeln könnten, ohne auf wesentliche Abwehrreaktion zu stoßen. Nach einem Jahr hat sich die Haut dann soweit wieder erholt, daß sie jetzt gegen die in ihr sitzenden Parasiten reagiert. Gegen diese Hypothese spricht, daß das Kala-Azar-Hautleishmanoid auch bei unbehandelten und spontan geheilten Fällen auftritt, ja, selbst bei solchen, die in ihrer Anamnese überhaupt keine Kala-Azar aufweisen, wo diese also offensichtlich vollkommen latent verlaufen ist. Man kann also nur sagen, daß das Kala-Azar-Hautleishmanoid dafür spricht, daß sich die Erreger nach erfolgter klinischer Heilung in der Haut ansammeln. Es gelangen auch in Fällen, wo klinisch ein Kala-Azar-Hautleishmanoid nicht in Erscheinung tritt, Leishmanien in die Haut, wie aus vielfachen Versuchen hervorgeht. Das heißt also, daß auch geheilte Kala-Azar-Fälle noch Quellen der Infektion für Phlebotomen sind.

PIGOURY beschreibt eine Hautläsion bei Hunden im Verlauf der Antimonbehandlung, die besonders an den Ohren, der Vorderseite des Kopfes und am Olecranon auftritt. Es handelt sich um geschwürige Wunden mit Schorfbildung. Er möchte für die Entstehung dieser Veränderungen die gleichen Gründe annehmen, die für die Entstehung des Hautleishmanoids in Frage kommen, schreibt sie jedoch wieder ausschließlich der Antimonbehandlung zu. Wie schon erwähnt, ist das Post-Kala-Azar-Hautleishmanoid bisher nur in Indien bekannt. Aus dem Mittelmeergebiet, Transkaukasien, China usw. sind noch keine Fälle berichtet. MALAMOS untersuchte in Kreta 31 geheilte Kala-Azar-Fälle und fand, daß nur zwei Patienten kleine depigmentierte Hautstellen aufwiesen, die eventuell der Beginn eines Hautleishmanoids hätten sein können, was aber nicht sicher war.

Pathologische Anatomie.

Auch in der Pathologie braucht man zwischen den einzelnen Arten der visceralen Leishmaniose keine Unterschiede zu machen. Die Veränderungen sind gleich in Indien, im Mittelmeergebiet und in Amerika.

Am schwersten verändert sind die hämatopoetischen Organe, d. h. also: Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark. Man nimmt an, daß die Veränderungen Wirkung der Parasiten direkt sind, und daß es sich nicht um Fernwirkung oder um indirekte Wirkung als Folge der eingetretenen Anämie handelt.

Die Schäden an den anderen Organen fallen nicht so sehr ins Auge.

Makroskopisch sieht man am *Peritoneum* meistens nichts. Es zeigt keine Verwachsungen. Manchmal findet sich etwas citronengelbe Flüssigkeit, die jedenfalls im letzten Stadium abgesondert wird. In anderen Fällen finden sich verstreute subseröse Ekchymosen.

Die *Milz* ist immer enorm vergrößert. Ihre ursprüngliche Form bleibt dabei erhalten, es zeigt sich weder Ptosis noch Torsion. Die Oberfläche ist meistens glatt. Die Maße betragen ein vielfaches des Normalen, es werden z. B. Milzen gefunden mit den Durchmesser 20:12:5 cm. Die Milz eines Kindes von 2¹/₂ Jahren wog 355 g, die eines 6jährigen Kindes 1120 g. Normal würden diese Milzen etwa 30 g und 100 g wiegen. Bei Erwachsenen finden sich Milzen, die 5 kg und noch mehr wiegen. Die Konsistenz des Organes ist verschieden, je nach der Dauer der Krankheit. Im Anfang ist die Milz noch weich. Bei längerer Dauer wird sie dann hart. Beim Durchschneiden fließt wenig Blut, die Farbe des Organes ist violett-rot, gegenüber der Malaria milz, deren Farbe mehr braun ist. Die Kapsel ist oft ein wenig verdickt, doch selten in dem Maße, daß man von einer Sklerose sprechen könnte. Es können Adhäsionen oder Verwachsungen mit den Nachbarorganen vorhanden sein. Häufig finden sich auch kleine Infarkte.

Die *Leber* ist ebenfalls vergrößert, doch meistens bei weitem nicht in dem Maße wie die Milz. Die Ränder sind abgestumpft; sonst ist die Form nicht verändert, es finden sich meistens keine Adhäsionen. Jedoch kann Perihepatitis vorhanden sein. Auf dem Schnitt hat dieses Organ eine gelbliche Farbe oder ein geflecktes Aussehen, gelb mit darinliegenden, intensiv roten Herden. Die Acinusbezeichnung ist einmal deutlich, in anderen Fällen wieder undeutlich, verwaschen.

Im *Darm* finden sich Veränderungen hauptsächlich am unteren Ileum und am Coecum, und zwar in Form von katarrhalischen Vorgängen und Hyperämien, daneben oft mehrfache Geschwürsbildungen. Diese sind verschieden groß, von grau-rötlicher Farbe und unscharf begrenzt. Sie reichen für gewöhnlich bis in die Muscularis, doch sind auch Perforationen mit anschließender Peritonitis beschrieben. Bei infantiler Kala-Azar finden sich diese Geschwürsbildungen relativ selten. Es ist fraglich, ob diese Ulcerationen mit der Kala-Azar in kausalem Zusammenhang stehen.

Die *Pleuren* sind meistens frei von Verwachsungen. Manchmal findet sich auch in der Brusthöhle ein wenig der oben beschriebenen citronengelben Flüssigkeit.

In den *Lungen* hat man an der Basis Splenisation gefunden. Oft kommen Bronchopneumonien vor, die dann meistens die Todesursache abgegeben haben.

Die *Lymphknoten* sind immer hypertrophiert, sowohl die oberflächlichen wie die in der Tiefe liegenden. Besonders stark befallen sind die tracheobronchialen

Lymphdrüsen, doch übertreffen sie selten Haselnußgröße. Die Konsistenz ist fest, die Farbe auf dem Schnitt ist grau-weiß bis grau-rosa.

Am *Herzen* und an den *Gefäßen* zeigt sich makroskopisch meistens nichts Anormales. Das Myokard kann fettig degeneriert sein, ebenso die Intima der kleineren Gefäße.

An den *Nieren* sieht man manchmal starke Stauungserscheinungen und Hämorrhagien, letztere auch in der Kapsel. Nephritische Veränderungen sind selten.

Am *Gehirn* ist zu erwähnen, daß in manchen Fällen Zeichen einer fibrinös-hämorrhagischen Entzündung der Meningen gefunden werden.

Das *Knochenmark* zeigt Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit: Es ist rot gefärbt und weich. Diese Aktivität scheint aber nicht auszureichen, denn es finden sich noch Neubildungen von myeloidem Gewebe in der Milz, in den Lymphknoten und auf der Dura. Die zuletzt genannten Neubildungen liegen auf der Unterseite der Schädelkapsel und zeigen genau den gleichen Aufbau wie das übrige Mark (Hu).

Die *übrigen Organe* des Körpers sind makroskopisch nicht verändert.

Von den *mikroskopischen* Veränderungen, die durch die Kala-Azar hervorgerufen werden, kann man einen Teil schon am Lebenden untersuchen in Ausstrichen von Organpunktionen. Dabei ist festzustellen:

In *Milz und Knochenmark* findet sich in ernsten Fällen eine Vermehrung der Lymphocyten, dagegen eine Herabsetzung der Zahl der Myelocyten und Erythroblasten. In Fällen, wo die Parasiten sehr zahlreich sind, finden sich 5—6 in einem Gesichtsfeld. Das bedeutet immer eine ernste Prognose. In benignen Fällen findet sich eine Hypertrophie der myeloischen Elemente und der Erythroblasten, dagegen Mangel oder sogar gänzlichliches Fehlen der Megakaryocyten des Knochenmarks. Die Zahl der Blutplättchen ist sehr verschieden. Sie geht parallel mit der Verminderung der Megakaryocyten. Aus der Zahl der Blutplättchen im peripheren Blut kann man jedoch keine Rückschlüsse auf ihre Zahl im Knochenmark machen. In veränderlicher Zahl sind Makrophagen vorhanden. In ihnen sind die Parasiten eingeschlossen. Da sie bei der Punktion meistens zerstört werden, sieht man die Leishmanien im Mikroskop frei.

Das cytologische Bild in der Milz stimmt nicht mit dem im Blut überein. Besonders auffällig ist das bei den eosinophilen Zellen, die in den Organen sehr zahlreich sind, im Blut dagegen vermindert sind oder sogar fehlen. Dasselbe gilt für die Blutplättchen und die kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Die *postmortale histologische* Untersuchung ergibt:

Die Struktur der *Leber* ist einigmaßen erhalten. Die Leberzellen zeigen Entartungen, besonders in den akuten Fällen. Es findet sich eine starke Degeneration um die zentrilobulären Venen: Fettige Degeneration, Schwund der Kerne. In manchen Zellen, die meistens auch Parasiten enthalten, ist gelbliches oder schwarzes Pigment eingelagert. Die Capillaren sind gewöhnlich erweitert, ihr Endothel ist entzündlich verändert. Die entzündliche Schwellung kann so weit gehen, daß das Lumen der Capillaren fast verlegt wird.

Das interstitielle Gewebe zeigt Infiltrationen durch endotheliale, plasmocytäre und mononucleäre Elemente. Diese Infiltration findet sich manchmal, mehr oder weniger ausgeprägt, um die Zentralvenen herum.

Bei akuten Fällen sind keine Zeichen von Sklerose vorhanden, wohl aber bei chronischen. Hier kann sie sogar zur Cirrhose führen (NATTAN-LARRIER).

Die Parasiten finden sich in den Gefäßendothelien und den KUPFFERSchen Sternzellen. In ganz schweren Fällen können auch in den Leberzellen selbst Leishmanien zu finden sein. Die Leber ist weniger von Parasiten befallen als die Milz und das Knochenmark, jedoch mehr als die Lymphknoten.

In der *Milz* sieht man eine Kapsel- und Trabekelsklerose, die aber nicht sehr deutlich ist, und starke Wucherung des fibrösen Gewebes. In den chronischen Fällen sind die MALPIGHISchen Körperchen atrophiert, die lymphoiden Elemente vermindert, die retikulären dagegen vermehrt. Rings um die Zentralarteriolen findet man sklerotische Erscheinungen, die Pulpa tritt deutlich hervor. Dadurch ergibt sich oft das Aussehen wie bei einer Kokarde.

Die Elemente der roten Pulpa sind vermindert, die der Sinus zeigen entzündliche Reaktion. Manchmal sieht man starke Pigmentanreicherung in den Endothelzellen und Makrophagen. In subakuten Fällen oder in frühen Stadien fehlt die Sklerose und die Atrophie der MALPIGHISchen Körperchen. Dann besteht nur eine starke Endothel- und Makrophagenreaktion. Die Makrophagen sind mit Parasiten angefüllt, durch die sie starke Veränderungen erfahren und sogar zerstört werden können. Manchmal sind sie mit Leishmanien so vollgepfropft, daß sie aussehen wie Säcke, in die die Parasiten hineingestopft sind. In solchen Fällen sind sie sehr empfindlich und platzen sehr leicht, so daß im Präparat dann freie Leishmanien erscheinen. In behandelten Fällen oder bei Cancrum oris sind die Parasiten weniger zahlreich, ebenso die Phagocyten; sie können auch degeneriert sein. Am längsten halten sich die Parasiten an Stellen, wo die Gefäßversorgung nicht so gut ist: Zwischen den verdickten Retefasern, in den hyalinen Massen der Lymphfollikel usw.

Bei jüngeren Kindern findet man zahlreiche neutrophile Myelocyten.

Die *Lymphknoten* zeigen Hyperplasie und Sklerose, die aber nicht allzu stark ist, hauptsächlich sich auf die Kapsel erstreckt und weniger auf die Gefäße. Parasiten sind ziemlich selten. Sie sind auch hier in Endothelzellen oder Makrophagen enthalten. Die Makrophagen können so starke Proliferation zeigen, daß sie die Struktur der Lymphfollikel zu zerstören vermögen. Im Zentrum der Follikel finden sich häufig nekrotische Stellen.

Das *Knochenmark* zeigt eine starke Hyperplasie der zelligen Elemente und Anzeichen gesteigerter Aktivität. Es finden sich massig Erythroblasten, Myelocyten und Makrophagen. Die letzteren sind angefüllt mit Parasiten, die sich jedoch auch in den Myelocyten und polymorphkernigen Leukocyten finden. Wenn bei Heilung die Parasiten aus der Milz und Leber schon verschwunden sind, kann man sie oft im Knochenmark noch nachweisen.

An den *Nebennieren* sieht man Kapselverdickung. In der Zona glomerulosa sind wenig Veränderungen festzustellen. Dagegen sieht man in der Zona fasciculata eine deutliche Trennung der Säulen mit Vermehrung des fibrösen Gewebes und Einwanderung von mit Parasiten beladenen Makrophagen in das interstitielle Gewebe. An den übrigen Organen zeigen sich nur inkonstante Veränderungen. In manchen Fällen wurden in der Niere, in der Nierenkapsel, in den Hoden, in den Meningen, im Gehirn und im Thymus Leishmanien gefunden. Dann sind sie aber stets im Endothel der Capillaren anzutreffen, nie im Parenchym. In den Lungen sind sie weniger in den Capillarendothelien zu

finden als in den großen einkernigen und polymorphkernigen Leukocyten. Im Darm finden sie sich in großer Zahl in der Submucosa, und besonders in den Zottenzentren und den folliculären Elementen (Solitär-follikel und PEYERSche Plaques). In manchen Fällen werden bei der Obduktion nur spärliche oder gar keine Parasiten gefunden, obwohl bei einer Punktion kurz vor dem Exitus noch massenhaft solche vorhanden waren. Wodurch diese Erscheinung bedingt wird, ist nicht klar. Die Verwesung spielt keine Rolle, denn es sind schon lebende Leishmanien aus vollkommen verwesenen Organen herausgeholt worden. Auch die Behandlung kann die Leishmanien nicht vertrieben haben. Denn in den Fällen, wo man diese Beobachtung gemacht hat, war die Behandlung nur eine sehr unvollkommene gewesen, und kurze Zeit vor dem Tode waren Parasiten noch in großer Zahl vorhanden. Möglicherweise handelt es sich hier um eine unter bestimmten Umständen eintretende Autolyse.

Die pathologischen Veränderungen des Post-Kala-Azar-Hautleishmanoids sind nach den drei Stadien verschieden:

1. *Stadium*. Depigmentation: Das Epithel ist wenig verändert, nur das Pigment ist verringert. Man findet ein Ödem des subpapillären Gewebes, die Gefäße sind weit. Der subpapilläre Plexus ist mit Makrophagen infiltriert. Die elastischen Fasern sind zerstört.

2. *Stadium*. Knötchenbildung: Das Epithel ist abgeflacht und dünn. Das subpapilläre Gewebe ist ödematös geschwollen, die fibrösen und elastischen Fasern sind stark vermindert. Anreicherung von Melanoblasten und unter dem Ödem eine Proliferationszone, bestehend aus Makrophagen und Fibroblasten, sind bezeichnend für dieses Stadium. Im Zentrum dieser Massen finden sich hier und da mit Parasiten vollgepackte, vielkernige Zellen, während man in der Peripherie des Knötchens wenige oder gar keine Parasiten findet. Am zahlreichsten sind sie direkt unter der Epidermis.

3. *Stadium*. Xanthomtyp: Die Veränderungen sind ähnlich denen im zweiten Stadium, mit Ausnahme dessen, daß die venösen Capillaren eine starke Tendenz zur Verengung und Fibrose mit nachfolgender Dilatation haben. Dadurch wird die Farbe der xanthomartigen Flecke wesentlich dunkler als die der Knötchen des zweiten Stadiums.

Diagnose.

Es gibt die verschiedensten Möglichkeiten, zur Diagnose der Kala-Azar zu kommen. Als die sicherste muß auch heute noch der Parasitennachweis angesehen werden. Dieser kann aus dem peripheren Blut versucht werden, doch ist das nicht immer ganz einfach, weil sie dort nicht in allzu großer Zahl auftreten. Direkter Parasitennachweis am peripheren Blut gelingt selten. Am besten findet man sie in dem sog. Dicken-Tropfen-Präparat, das man nach Hämolyse fixiert und färbt. Man kann aber auch Blutausstriche machen, diese dann aber nicht ganz austreichen. Wenn man dann an dem Ende, wo noch eine dicke Blutschicht vorhanden ist, sucht, wird man hier die Parasiten finden können, und zwar am ehesten dort, wo Leukocyten angehäuft sind, weil die Parasiten fast ausschließlich in diesen sitzen, und zwar in den polymorphkernigen, in den großen Monocyten, selten in den Lymphocyten. Ob man im Blutaussstrich Parasiten findet, hängt zu einem guten

Teil von der Ausdauer ab, mit der man sucht. Jedenfalls spricht die Tatsache, daß man keine findet, keinesfalls gegen Kala-Azar!

GIMENO und ONDOVILLA vertreten die Ansicht, daß kleine Antimondosen provozierend wirken und behaupten, daß man nach geringen Neostibosan-gaben größere Mengen von Parasiten im peripheren Blut finden kann. Von anderer Seite wird vorgeschlagen, kurze Zeit vor der Blutuntersuchung Adrenalin zu injizieren, weil hierdurch die Parasiten in das Blut ausgeschwemmt würden (MARRONI).

Wenn der direkte Parasitennachweis aus dem Blut versagt, kann man es mit der Blutkultur versuchen, die fast immer ein positives Resultat ergibt. Dieser kulturelle Parasitennachweis wurde zuerst von MAYER und WERNER erfolgreich geführt. Die Technik der Blutkultur ist folgende: In mehrere, mindestens 2—3, Reagensgläser füllt man 10 ccm einer 2%igen Auflösung von Natriumcitrat in 0,85%iger Kochsalzlösung. In jedes dieser Reagensgläser tut man dann 1 ccm des dem Patienten entnommenen Blutes. Dann läßt man 2 Stunden oder länger, bis die Blutkörperchen sich abgesetzt haben, bei 24° C stehen. Darauf wird die Flüssigkeit abpipettiert und der Bodensatz auf Nährböden verimpft; meistens wird man N.N.N.-Agar nehmen. Die Kultur wird im Thermostaten bei 22° C aufbewahrt und wird 3 Wochen lang beobachtet. Meistens sieht man schon nach wenigen Tagen ein Wachstum und kann dann die in einem früheren Kapitel beschriebenen Geißelformen der Parasiten nachweisen. Viele Autoren berichten, daß sie in 100% der untersuchten Fälle mit diesem Verfahren positive Resultate bekamen.

Führt aber auch die Blutkultur nicht zum Ziel und besteht trotzdem der Verdacht einer Kala-Azar, so kann man Organpunktionen vornehmen. Schon seit längerer Zeit weiß man, daß man die Parasiten durch Milzpunktion nachweisen kann. Doch versuchte man immer von dieser Methode abzukommen, weil sie nicht ganz ungefährlich ist. Sie darf nur von sehr geübter Hand ausgeführt werden, und dennoch kann es mitunter zu Kapselrissen kommen, zu tödlichen Blutungen, besonders, wenn sowieso schon eine Blutungsbereitschaft besteht. Bei der Milzpunktion ist das Wichtigste, daß der Kranke vollkommen ruhig liegt, sich nicht bewegt und nicht atmet. Das ist bei Kindern natürlich manchmal nicht ganz einfach. Von CARONIA wird die Milzpunktion wie folgt ausgeführt: Es wird der Punkt bestimmt, wo eingegangen werden soll und die Haut darüber mit Alkohol oder Jod desinfiziert. Alsdann wird die Milz mit der linken Hand nach oben geschoben, um sie dadurch zu immobilisieren. Mit der rechten Hand wird eine sehr dünne, 7 bis 8 cm lange Kanüle ohne Spritze durch die Haut hindurchgestochen. Dann wartet man einen Augenblick, um dann die Nadel senkrecht in das Milzparenchym hineinzuschieben. Dann wird sie sofort losgelassen, daß sie eine Zeitlang den respiratorischen Bewegungen des Organs folgen kann. Darauf zieht man sie mit einem kurzen Ruck wieder heraus. In der Spitze der Kanüle wird sich dann etwas Milzpulpa finden, mit der man den mikroskopischen oder kulturellen Parasitennachweis erbringen kann.

Auf diese Art sind Hunderte von Milzpunktionen ausgeführt worden, ohne daß es zu Rupturen gekommen wäre. Der große Vorzug liegt darin, daß man keine Spritze braucht. Man kann aber auch mit der Spritze punktieren, und auch hier sind verschiedene Methoden angegeben worden. Es kommt darauf

an, daß man schnell aspiriert und sofort wieder zurückzieht. Dieser Forderung wird eine von ARAVANTINOS konstruierte Spritze gerecht, die mit einem Federhebel versehen ist. Löst man die Feder aus, so wird durch den Hebel der Kolben automatisch wieder hochgezogen. Gleichzeitig mit der Auslösung des Hebels zieht man dann die Spritze wieder heraus. Nach einigen Vervollkommnungen, die in der letzten Zeit noch vorgenommen worden sind, kann man diese Spritze als das beste heute vorhandene Instrument für die Milzpunktion ansehen.

Nach der Milzpunktion muß der Kranke angehalten werden, sich mindestens eine Stunde vollkommen ruhig zu verhalten. NAPIER empfiehlt außerdem noch, eine elastische Binde um den Bauch zu wickeln, weil eine eventuelle Blutung durch den Druck gleich im Beginn zum Stehen gebracht würde. Weiterhin gibt er vor und nach der Punktion Calcium, um die Blutungsneigung herabzusetzen.

Wegen der Gefährlichkeit der Milzpunktion sind viele andere Wege zur Diagnose vorgeschlagen worden. Zunächst lag es nahe, die anderen Organe zu punktieren, in denen Leishmanien gefunden werden. So machte man die Leberpunktion. Sie ist wesentlich ungefährlicher als die Milzpunktion und wird z. B. im Hamburger Tropenkrankenhaus statt der Milzpunktion stets und mit gutem Erfolg ausgeführt (MÜHLENS). Es kann jedoch vorkommen, daß trotz des Parasitenreichtums der Leber die Punktion negativ ausfällt. Dann muß die Punktion wiederholt oder die Diagnose auf eine andere Weise gesichert werden. Bei Kindern empfiehlt es sich nicht so sehr, die Leberpunktion auszuführen, da meist zu viel Blut aspiriert wird und dadurch der Leishmanianachweis sehr schwierig ist.

Bei Kindern wendet man dagegen wieder mit gutem Erfolge die Knochenmarkpunktion an. Sie wird hauptsächlich in Italien viel geübt, jedoch auch im Hamburger Tropeninstitut ausgeführt. Man kann sie theoretisch an jedem Knochen ausführen, doch wird man praktisch einen solchen wählen, der dicht unter der Haut liegt, wie die Tibia oder das Sternum. Ebenso wie bei der Milz kann man mit oder ohne Spritze punktieren. Meistens kann man in dem erhaltenen Punktat massenhaft Leishmanien nachweisen, und da die Punktion so gut wie ungefährlich ist, so ist sie sehr zu empfehlen. Doch gibt es auch manchmal negative Resultate, und dann muß man doch noch zur Milzpunktion greifen, bei der die Parasiten in größerer Anzahl und so gut wie immer gefunden werden.

Eine weitere Methode, zur Diagnose zu kommen, ist die Punktion der Lymphdrüsen, die erstmalig von COCHRAN 1912 vorgeschlagen wurde und heute in französischen Kreisen sehr beliebt ist. Sie wird an den Leistendrüsen vorgenommen und soll dort ohne Schwierigkeiten zu machen sein, auch bei Kindern. Von anderen Autoren wird diese Methode abgelehnt, da die Lymphdrüsen oft nur sehr gering oder gar nicht geschwollen sind, so daß man sie nicht fühlen kann, und selbst dann, wenn man sie trifft, gibt es noch lange nicht immer ein positives Resultat. Für die Diagnose der Hundeleishmaniose nennt GIRAUD diesen Weg die Methode der Wahl.

Die letzte Methode, die Parasiten nachzuweisen, besteht in einer Untersuchung der Haut. Nach neueren Untersuchungen ist anzunehmen, daß in der Haut immer Parasiten vorhanden sind. Wenn eine Methode gefunden wird, sie hier sicher nachzuweisen, so werden damit die oben beschriebenen Punktionsmethoden überflüssig, was aus Gründen der Ungefährlichkeit und der Einfachheit ein

großer Vorzug wäre. Man hat versucht (MANSON und LOW), in durch Crotonöl hervorgerufenen Blasen die Parasiten nachzuweisen. Dieser Versuch ist mißlungen. Andere Forscher haben durch Blasenpflaster Hautblasen erzeugt, in denen sie Parasiten nachweisen konnten, die in den großen mononukleären Leukocyten eingeschlossen waren.

Heute hat man eine andere Methode: Man macht Hautabstriche, indem man mit einer Impffeder in einem kleinen Bezirk die Epidermis abkratzt. Dieses Abkratzen darf aber nicht so weit gehen, daß es zu einer Blutung kommt. Dann wird mit einer zweiten Impffeder im Zentrum dieses Bezirkes ein wenig Haut abgeschabt und davon werden Ausstriche angefertigt. Die Ausstriche dürfen nicht zu dünn gemacht werden, da die Parasiten in der Haut nicht so reichlich sind und dadurch noch weiter zerstreut würden. Man muß die Präparate gut durchsehen, um die Parasiten zu finden. Anwesenheit von reichlich Monocyten spricht immer für das Vorhandensein von Leishmanien. Sie liegen meistens frei, nicht in Leukocyten eingeschlossen. Zu beachten ist, daß die Haut makroskopisch vollkommen gesund aussieht, und trotzdem Leishmanien vorhanden sind.

Die Fixation und Färbung der Präparate wird von LESTOQUARD und DONATIEN folgendermaßen angegeben:

Fixation: 5—10 Minuten in Jodalkohol.
 Färbung: *Saures* Aqua dest. (pH = 6) 1 ccm
 Giemsa 3 Tropfen
 May-Grünwald 3 „
 Dauer der Färbung: 45—60 Minuten.
 Reichlich Waschen unter fließendem Wasser, dann lufttrocknen.

Die Färbung ist sehr wichtig für gute Resultate. Die Leishmanienkörper sind rosa gefärbt, Kerne und Zentrosomen tiefrot. Es ist noch zu bemerken, daß die Parasiten, die man in der Haut findet, morphologisch sehr verschieden sind. Während in den Organen die runde oder ovoide Form mit zwei Kernen vorherrscht und atypische Formen nur selten sind, sind die Formen der Leishmanien in der Haut sehr mannigfaltig. Sie erscheinen sehr häufig zusammengezogen und geschrumpft, ihr Durchmesser auf die Hälfte und weniger verringert. Das Plasma ist stark reduziert. In diesen Fällen färben sie sich sehr stark. Man kann sich vorstellen, daß die Form der Leishmanien durch das Milieu bedingt sind, in dem sie leben: In plasmareichem Milieu sind die Parasiten sehr groß und umgekehrt. Dagegen spricht nicht, daß die *Leishmania tropica* groß ist, denn sie lebt zwar in der Haut, aber in Geschwüren, die feucht und stark vascularisiert sind.

Aber nicht nur die Größe, auch die Form der in der Haut gefundenen Leishmanien ist anders als die der Organparasiten. Häufig haben sie ein rundes und ein dünn zugespitztes Ende, so daß sie also spindelförmig aussehen. Oft ist nur ein Kern sichtbar. Meistens verschwindet der Blepharoblast. Es kann aber auch einmal dieser sichtbar und der Trophoblast unsichtbar sein. Vorhanden sind sie stets beide, nur sind sie so zusammengedrückt oder übereinandergelagert, daß man sie nicht einzeln erkennen kann. Andererseits können sich aber auch beide Kerne sehr weit voneinander entfernen, oder sie können platzen und es bleibt nur die Hülle übrig. Darin befindet sich dann oft noch das Zentrosom. Man muß sich allerdings vor einem Fehler hüten: Auf der Haut sind immer Bakterien vorhanden, die manchmal so

gelegen sein können, daß sie den Eindruck eines Kernapparates von Leishmanien machen. Doch fehlt dann stets die umhüllende Membran. Auch Epidermisreste können in der Form zu Irrtümern Anlaß geben. Hier entscheidet dann die Färbung.

Wenn sich die Methode des Parasitennachweises in der Haut als zuverlässig erweist, wird sie sicher bald die anderen Methoden (Milzpunktion, Leberpunktion usw.) verdrängen. Und dies ist wahrscheinlich, weil der Dermotropismus der Leishmanien so gut wie sicher ist und die Hautabstriche einige Male positive Resultate ergaben, wo selbst die Milzpunktion ein negatives Ergebnis gezeitigt hatte.

Außer dem Nachweis der Parasiten gibt nun noch eine Reihe anderer Methoden, die angestellt werden können, um die Diagnose der Kala-Azar zu sichern. Doch sind sie nicht so zuverlässig, daß man in jedem Fall auf den Parasitennachweis verzichten könnte. Vor allem können sie in den Anfangsstadien der Krankheit meistens nicht verwendet werden, da sie dort zum großen Teil negative Ergebnisse haben. Doch sind sie als Hilfsmittel gut zu verwenden. Dazu gehören die serologischen Reaktionen, von denen es verschiedene gibt.

Die erste derartige Reaktion wurde 1917 von BRAHMACHARI angegeben und von ihm der Globulin-Präzipitationstest genannt. Er besteht darin, daß man das Serum des Kranken zu der mehrfachen Menge destillierten Wassers hinzugeibt. Ist Kala-Azar vorhanden, so tritt ein weißer Niederschlag auf. Man kann die Probe auch quantitativ ausführen, indem man zu dem Niederschlag so lange destilliertes Wasser zusetzt, bis er verschwindet. Aus der Menge des destillierten Wassers, die dazu benötigt wurde, läßt sich dann auf die Dichte des Niederschlages schließen. Diese Methode wird heute kaum mehr angewandt, da sie nicht spezifisch ist, sondern auch bei anderen Krankheiten auftreten kann, nämlich bei Phthise, chronischer Malaria usw. Auch die Modifikation dieser Methode, bei der ein Teil Krankenserum mit zwei Teilen destilliertem Wasser versetzt wird, ist nicht als eindeutig zu bewerten, obgleich man ihr nachrühmte, daß sie bessere Resultate geben sollte.

Eine andere Methode gab NAPIER 1921 an: Die Aldehydprobe, die heute bekannt unter dem Namen Formol-Gel-Test. Sie wird folgendermaßen ausgeführt: Zu 1 ccm klarem Serum wird 1 Tropfen einer 30%igen Formaldehydlösung (dem handelsüblichen Formalin) hinzugefügt. Bei ausgebildeter, über 6 Monate bestehender Kala-Azar wird das Serum opak und sehr schnell, meistens schon nach 1—2 Minuten, starr, so daß man das Glas, in dem die Reaktion vorgenommen wurde, auf den Kopf stellen kann, ohne daß sein Inhalt ausläuft. Sind diese Erscheinungen (Opakwerden und Gelbildung) in den ersten 20 Minuten eingetreten, so bezeichnet man den Ausfall der Reaktion mit + + +, und die Kala-Azar ist damit erwiesen. Bei frischen Fällen kommt es nach dem Formalinzusatz zwar oft zu einer milchigen Trübung, doch das Serum wird erst nach längerer Zeit, bis zu 2 Stunden, fest. Dieser Ausfall wird mit + + bezeichnet und spricht sehr für eine Kala-Azar, ist aber nicht absolut beweisend, da er auch bei einigen anderen Krankheiten eintreten kann, wie z. B. bei chronischer Malaria, fortschreitender Tuberkulose, besonders Darmtuberkulose, und Schistosomiasis. Treten Opazität und Gelbildung noch später ein, zwischen 2 und 24 Stunden, so bezeichnet man diesen Ausfall der Reaktion mit +; dies kommt mitunter bei frischen Kala-Azar-Fällen vor, doch ebenso oft bei anderen

Krankheiten. Es kommt bei dieser Probe darauf an, daß sowohl das Opakwerden wie die Gelbildung eintritt. Das eine wie das andere allein beweisen nichts.

NATTAN-LARRIER und andere nahmen eine Serum-Ultrafiltration bei dieser Reaktion vor. Sie trennen dadurch die Opazifikation von der Gelifikation, da die Eiweißmoleküle, die zur Opazifikation führen, nicht so groß sind wie die, die zur Gelifikation führen. Sie behaupten, daß nur die Opazifikation für Kala-Azar beweisend wäre, Gelifikation könne man auch an anderen Seren erreichen. Von dem Formol-Gel-Test sind verschiedene Modifikationen angegeben worden. Doch geben sie kaum bessere, meistens noch weniger zuverlässige Resultate als die Originalmethode NAPIERS.

Eine weitere Serumprobe hat CHOPRA angegeben. Sie ist sehr gut und soll nach vielen Autoren noch empfindlicher als die Formol-Gel-Probe sein. Sie kann auf zwei Arten angestellt werden, mit unverdünntem oder mit zehnfach verdünntem Serum. Die letztere Methode gibt bessere Resultate. Von CHOPRA ursprünglich angegeben wurde die Probe wie folgt: Zu 0,25% iger Ureastibaminlösung setzt man das Serum des Kranken hinzu. Liegt Kala-Azar vor, so kommt es zur Bildung eines flockigen weißen Niederschlages, der sich nach 15 Minuten abgesetzt hat. Entstehen nur feine Trübungen, die sich in der angegebenen Zeit nicht abgesetzt haben, so wird der Ausfall der Reaktion als nicht positiv bezeichnet. Heute nimmt man statt des Ureastibamins meistens eine 4% ige Neostibosanlösung, weil das billiger ist. Außerdem verdünnt man das Serum, wie schon erwähnt, weil dadurch genauere Resultate erzielt werden. Aber auch diese Methode ist nicht 100% ig zuverlässig, insbesondere geben Chininmedikationen kurz vor Anstellen der Reaktion zu Fehlern Anlaß. NATTAN-LARRIER und GRIMARD-RICHARD verbinden nun die Formol-Gel-Probe mit dem CHOPRA-Test zu einer Formol-Stibosan-Reaktion. Diese soll so gute Resultate geben, daß sich in den meisten Fällen die Organpunktionen erübrigen würden. Bei positivem Ausfall dieser Reaktion bilden sich große, weißgraue Flocken, die fast das ganze Reagensglas ausfüllen. Die Reaktion soll streng spezifisch sein und nie positiv werden, wenn nicht tatsächlich eine Leishmaniose vorliegt.

CAMINOPETROS hat die Sulfarsenolprobe angegeben. Hierbei setzt man einer 1—4% igen Sulfarsenollösung tropfenweise Krankenserum zu. In den Fällen von Kala-Azar tritt nach Zusatz des ersten Tropfens eine Trübung auf, die zunimmt, eventuell bis zum 20. Tropfen, um dann wieder abzunehmen. Bei anderen Krankheiten bzw. bei Gesundheit verschwindet die initiale Trübung bereits nach 3—5 Tropfen wieder. Diese Methode wird von vielen Seiten angegriffen, da sie sehr wenig empfindlich und daher in der Praxis nicht brauchbar ist. Als weitere Methode ist die Eisenpeptonatreaktion angegeben worden (GIRAUD u. a.). Technik: Zu 1 ccm Eisenpeptonatlösung werden 0,2 ccm Serum zugesetzt. Das ganze kommt in den Brutschrank, wird hier bei 37° C gehalten und alle 10 Minuten abgelesen bis zu 40 Minuten. Dabei wird der physikalische Zustand beobachtet. Tritt keine Trübung auf, so ist die Reaktion negativ. Trübungen bezeichnet man je nach der Stärke mit + bis +++++. Bei sehr starken Reaktionen kommt es zur Bildung eines Niederschlages.

Diese Reaktion gibt ebenfalls keine eindeutigen Resultate, da sie auch bei Lues, Lepra und Trypanosomiasis positiv sein kann. Ein stark positiver Ausfall wurde einmal bei einer Endokarditis beobachtet. Hierbei ergaben aber auch die anderen Serumproben positive Resultate. Die Entdecker dieser Methode

vertreten die Ansicht, wenn sie auch nicht spezifisch sei, so sei sie doch so gut wie andere auch und man könne sie zur Diagnosestellung mit heranziehen. Denn wenn man nicht eine serologische Reaktion vornimmt, sondern viele nebeneinander, so ist es schlechterdings unmöglich, eine Kala-Azar zu übersehen

Verschiedene Male hat man auch versucht, analog zu anderen Krankheiten, Komplementbindungsreaktionen ausfindig zu machen. Doch die Ansichten über die Brauchbarkeit sind sehr geteilt. NATTAN-LARRIER und GRIMARD erhalten mit dem Serum eines mit *Leishmania donovani* hyperimmunisierten Kaninchens gute Resultate. Sie bringen es mit dem Blut des Kala-Azar-Kranken zusammen und bekommen dann Hämolyse. Brauchbare Resultate sollen sich auch noch bei einer Verdünnung von 1 : 100 Millionen ergeben. Die Methode soll spezifisch sein. Von anderen Autoren wird behauptet, daß sie bei der Komplementbindungsreaktion stets nur Gruppenreaktionen bekommen.

Da man die Leishmanien kultivieren kann, lag es nahe, zu versuchen, mit Aufschwemmungen von abgetöteten Leishmaniakulturen eine Hautreaktion zu erzielen. Doch sind in dieser Richtung bisher wenig Versuche gemacht worden. Der erste war WAGENER, der mit Kaninchen arbeitete, die mit *Leishmania tropica* und infantum vorbehandelt waren. 1928 veröffentlichte RAY im Hamburger Tropeninstitut seine Versuche, die er mit infizierten Hamstern und immunisierten Kaninchen angestellt hatte. Er verwandte verschiedene Antigene (alkalisches Antigen und Glycerinantigen) und erzielte spezifische Reaktionen in vielen Fällen. Niemals ergaben Kala-Azar-Hamster mit *Leishmania-tropica*-Antigen ein positives Ergebnis und ebenso umgekehrt. Später ging man dazu über, beim Menschen diese Reaktionen anzustellen. Als erste erhielten WAGENER und MONTENEGRO positive Ergebnisse, doch waren sie nicht spezifisch, sondern es handelte sich um eine Gruppenreaktion. In vier Fällen gaben sogar die Kontrollpersonen positive Resultate; diese waren ausnahmslos Luiker.

Diese Versuche waren bei der Orientbeule ausgeführt. Bei Kala-Azar hatte es nur OHLSEN im Hamburger Tropeninstitut einmal versucht, jedoch negative Resultate erhalten. 1936 stellte MALAMOS im gleichen Institut neue Versuche an. Er spritzte 0,1—0,2 ccm einer abgetöteten Leishmanienkultur an der Streckseite des Vorderarms intracutan ein. Trat an der Injektionsstelle nach spätestens 48 Stunden umschriebene Rötung und Knötchenbildung auf, so bezeichnete er den Ausfall der Reaktion als positiv, Rötung allein dagegen als negativ. Hierbei kam er zu folgenden Ergebnissen: Alte Fälle von Orientbeule reagierten gut, aber zum Teil auch auf Kala-Azar-Antigen. Frische Fälle von Kala-Azar reagierten weder auf Kala-Azar- noch auf Orientbeulen-Antigen. Geheilte Fälle von Kala-Azar reagierten in etwa 50% sowohl auf Kala-Azar- wie auf Orientbeulen-Antigen.

Indische Kala-Azar ergab bessere Ergebnisse als Mittelmeer-Kala-Azar. Da es sich um alte Laboratoriumskulturen handelt, ist anzunehmen, daß sich mit frischeren Kulturen vielleicht noch bessere Resultate erzielen lassen. Da es aber auch so schon in 50% der Fälle von geheilter Kala-Azar zu einem positiven Ausfall der Intracutanreaktion kommt, so bedeutet das, daß die Leishmaniose im Körper zu einer Immunkörperbildung geführt hat.

Zur Diagnose ist diese Methode nicht zu gebrauchen, da sie erst bei alten und geheilten Fällen positiv wird.

So gut nun alle die angeführten Methoden zur Erhärtung der Diagnose sind, so muß doch zunächst das klinische Bild den Verdacht auf Kala-Azar aufkommen lassen, und darum muß man es kennen, und es sei hier noch einmal zusammenfassend angeführt, bei welchen Erscheinungen man an Kala-Azar denken muß. Auf Kala-Azar verdächtig sind, natürlich besonders in den endemischen Gebieten:

1. Lange bestehendes Fieber, das chininresistent ist und einen doppelten täglichen Gipfel hat.
2. Zunehmende Vergrößerung der Milz und der Leber.
3. Zunehmender Gewichtsverlust.
4. Anfänglich guter Appetit, schlechte Verdauung.
5. Blutungen der Schleimhäute und Nasenbluten.
6. Haarausfall, dünne, trockene Haare und rauhe Haut.
7. Zunehmende Dunkelfärbung der Haut.
8. Schneller Puls, sichtbare Pulsation der Carotiden.
9. Eine bei den Magen-Darm-Beschwerden verhältnismäßig reine Zunge.
10. Blutbild: Anämie, relative Zunahme der großen Monocyten, Abnahme der polymorphkernigen und Eosinophilen; die Leukopenie ist stärker als der Anämie entspricht.

Differentialdiagnose.

Besonders im Anfang der Krankheit ist die Diagnose sehr schwer zu stellen und oft wird die Kala-Azar mit anderen Krankheiten verwechselt, die ähnliche Erscheinungen machen. In Indien ist z. B. ein großer Prozentsatz der Kala-Azar-Kranken, die ins Krankenhaus eingeliefert wurden, draußen als Typhus behandelt worden. Das Fieber kann bei beiden Krankheiten uncharakteristisch sein, bei beiden besteht Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Doch ist der Milztumor bei Typhus nie so ausgesprochen wie bei Kala-Azar. Außerdem fehlt bei Kala-Azar so gut wie immer die Erscheinung, von der der Typhus seinen Namen hat, nämlich die Benommenheit. Ferner hat der Kala-Azar-Kranke eine relativ reine Zunge, während beim Typhus die Zunge belegt ist. Der Puls ist bei Typhus verlangsamt, während bei Kala-Azar immer eine Tachykardie beobachtet wird. Entscheiden wird der Erregernachweis, doch darf man sich nicht mit dem Nachweis des Typhusbacillen allein begnügen, da auch ein sogenannter Keimträger an Kala-Azar erkrankt sein kann, bei dem dann der Typhusbacillus nachgewiesen werden kann, die Krankheitserscheinungen aber auf die ebenfalls vorhandenen Leishmanien zurückzuführen sind. Ebenso häufig wie an Typhus wird an Paratyphus gedacht, hauptsächlich in den Fällen, wo im Beginn der Erkrankung dysenterische Erscheinungen auftreten. Auch hier werden der Bacillennachweis und die WIDALSche Reaktion weiterhelfen.

Dann wird Kala-Azar noch häufig mit Malaria verwechselt. Aus dem Fieber allein läßt sich eine Trennung nicht durchführen, da die Malaria oft mit unregelmäßigem Fieber beginnt, das, besonders bei Tropica-Fällen, sogar zweigipfelig sein kann. Ein wesentlicher Unterschied ist der, daß die Fieberanfalle bei Malaria tertiana und quartana durch einen Schüttelfrost eingeleitet werden, während bei Kala-Azar Schüttelfröste selten sind. Gemeinsam ist aber wieder bei den Krankheitsbildern der Fieberabfall unter Schweißausbruch. Die Temperatur steigt bei Malaria meistens gleich recht hoch, während sie bei Kala-

Azar in den Anfangsstadien meistens nur mittlere Grade erreicht. Der Kala-Azar-Kranke hat im Gegensatz zum Malaria-Kranken nur ein geringes Krankheitsgefühl, im Anfang weiß er meistens gar nicht, daß er überhaupt krank ist. Eine Tachykardie spricht mehr für Kala-Azar. Gemeinsam haben beide Erkrankungen eine Anämie und Leukopenie. Doch ist die Anämie bei der Malaria oft stärker als anfangs bei der Kala-Azar, während die Leukopenie bei der Kala-Azar größer ist. Die Milzschwellung ist bei Malaria härter als im Anfang der Kala-Azar, sie vergrößert sich bei den Anfällen und geht in den Remissionsperioden wieder zurück, während sie bei Kala-Azar stetig wächst. Nicht zu vernachlässigen ist schließlich die Anamnese, doch wird die endgültige Entscheidung wie bei anderen Verwechslungsmöglichkeiten auch hier durch den Parasitennachweis herbeigeführt. Ein Hilfsmittel ist die Verabreichung von Chinin oder anderen Malaria-Therapeutica, z. B. Atebrin: Geht nach 4—5tägiger Gabe das Fieber nicht zurück, so spricht das gegen das Vorliegen einer Malaria und für Kala-Azar. Einige Autoren scheuen sich vor dieser diagnostischen Atebrin- oder Chiningabe, weil sie annehmen, daß sie einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Kala-Azar habe (GINAUD).

Auch Malta-Fieber und Kala-Azar werden miteinander verwechselt. Das Fieber kann bei beiden Krankheiten ähnliches Aussehen haben. Unterschiede finden sich in der Milz- und Leberschwellung: Sie ist bei Malta-Fieber lange nicht so ausgesprochen wie bei Kala-Azar. Leukopenie und Anämie sind beiden Krankheiten gemeinsam, Ödeme, Hautblutungen, Hautgeschwüre und Blässe des Gesichts dagegen lassen mehr auf eine Kala-Azar schließen. Verstopfung und Gelenkschmerzen sprechen auf der anderen Seite mehr für Maltafieber. Die Entscheidung wird hierbei geführt durch Erregernachweis und Agglutination.

Gelegentlich werden auch Tuberkulose und Kala-Azar verwechselt; denn bei akuter Miliartuberkulose sieht man wie bei Kala-Azar einen Milztumor, das Fieber zeigt remittierenden Charakter, es besteht Leukopenie. Doch geht die Milzvergrößerung nicht so schnell vor sich wie bei der Kala-Azar, außerdem bestehen fast immer nebenher cerebrale Erscheinungen. Die Hautreaktion mit Tuberkulin kann bei Kindern oft die Diagnose erleichtern.

Viele Fälle von Kala-Azar sind mit Wurmerkrankungen verbunden, besonders in Indien, doch kann es auch einmal vorkommen, daß eine reine Wurmerkrankung mit Kala-Azar verwechselt wird. Wurmeierfund und starke Eosinophilie sichern hier die Diagnose.

In einigen Gegenden sind Kala-Azar und Schlafkrankheit gemeinsam endemisch. Das kann zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen: Unregelmäßiges Fieber, fieberfreie Intervalle, Ödeme, Milztumor, Anämie und Mononucleose kommen bei beiden vor. Charakteristisch für die Schlafkrankheit sind Lymphdrüenschwellungen. Doch auch bei visceraler Leishmaniose können die Lymphdrüsen geschwollen sein. Der Parasitennachweis wird auch hier die Klärung herbeiführen.

Auch bei congenitaler Lues gibt es eine Milz- und Leberschwellung. Doch besteht hierbei meistens kein Fieber und eine Leukocytose. Die WASSERMANNsche Reaktion führt auf den richtigen Weg.

Low beschreibt einen Fall, in dem man, trotz der Leukopenie, an einen Leberabsceß dachte, und erst bei einer aus diesem Grunde vorgenommenen Leberpunktion stellte sich heraus, daß es sich um eine Leishmaniose handelte.

Im Mittelmeergebiet ist die Kala-Azar noch sehr leicht mit einer hier vorkommenden, in ihrer Ätiologie bis jetzt unbekanntem Erkrankung zu verwechseln, nämlich mit der Anaemia splenica infantum. Diese Krankheit hat in ihrem klinischen Bild große Ähnlichkeit mit der Kala-Azar: Temperatur, Milztumor, Anämie, Leukopenie können sich bei beiden Krankheiten vollkommen gleichen, so daß die Diagnose erst durch das Fehlen der Leishmanien gestellt wird. NICOLLE vermutet, daß es sich hier vielleicht um eine „forme fruste“ der Kala-Azar auf dem Wege der Heilung handelt.

Eine ebenfalls nur im Mittelmeerraum vorkommende und große differentialdiagnostische Schwierigkeiten verursachende Erkrankung ist die Anaemia graeca, eine in Griechenland familiär auftretende Krankheit der Kinder mit starker Anämie, Milztumor und subfebrilen Temperaturen. MALAMOS glaubt, bei Anaemia graeca eine hochgradigere Anämie zu finden als bei Kala-Azar, ebenso beschreibt er stärkere Hyperchromie, viele basophil punktierte Erythrocyten, fehlende Regeneration und sehr ausgedehnte Poikilocytose. Weiterhin werden differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen: Pseudoleukämia infantum, hämolytischer Ikterus, perniziöse Anämie, JAKSCH-HAYEMSche Anämie, Leukämien, HODGEKINSche Erkrankung, GAUCHERSche Krankheit, BANTISCHE Krankheit, kindliche Lebercirrhose, septische Erkrankungen. Bei den letzteren ist zu erwähnen, daß sie oft einen positiven Formol-Gel-Test geben, wie z. B. die septische Endokarditis.

Therapie.

Vor Einführung der Antimontherapie stand man der Kala-Azar so gut wie machtlos gegenüber. Man hatte alles Mögliche versucht, doch die Erfolge, die man mit dem einen oder anderen Mittel scheinbar erzielte und in großer Aufmachung veröffentlichte, beschränkten sich wohl so ziemlich auf die Fälle, die spontan heilten. Es sind das im günstigsten Fall etwa 25%, bei indischer Kala-Azar wesentlich höher.

Einigermaßen bemerkenswert ist noch der Versuch, mit Terpentin-Einspritzungen etwas zu erreichen. Dieser Versuch gründet sich auf folgende Überlegung: Man hatte gesehen, daß bei fieberhaften Komplikationen der Kala-Azar, etwa Pneumonie, die mit einer Leukocytose verbunden waren, nach dem Überstehen der Komplikation die Kala-Azar ohne weitere Behandlung ausheilte. Diese Erscheinung führte man auf die durch die interkurrente Erkrankung hervorgerufene Leukocytose zurück. Diese Leukocytose versuchte man jetzt künstlich durch die Einspritzung von Terpentin herbeizuführen.

Heute ist jedoch das Antimon unbestritten das Mittel der Wahl. Es wurde zuerst 1908 von MARTIN und LEBOEUF als wirksam gegen Trypanosomiasis erkannt, dann 1913 von VIANNA und MACHADO mit Erfolg gegen die amerikanische Schleimhautleishmaniose angewandt und schließlich 1915 von CARONIA und DI CRISTINA bei der infantilen Kala-Azar in Italien versucht.

Die Form, in der das Antimon seinen Siegeszug begonnen hat, ist der Brechweinstein, Tartarus stibiatus, eine dreiwertige Antimonverbindung, die auch heute noch, besonders wegen ihres niedrigen Preises, Verwendung findet. Abwandlungen dieser Verbindungen sind das Natrium-Antimonyl-Tartrat, das Natrium-Kalium-Antimonyl-Tartrat, saures Antimonyl-Tartrat, Ammonium-Antimonyl-Tartrat. Ein Nachteil all dieser Präparate ist, daß man mit ihnen

recht lange Zeit braucht, bis die Kala-Azar geheilt ist (s. unten!); ein weiterer, daß sie sämtlich intravenös gegeben werden müssen.

Eine wesentliche Verbesserung bedeuten die organischen, fünfwertigen Antimonverbindungen. Mit ihnen kann die Behandlung wesentlich abgekürzt werden. Außerdem sind unter ihnen einige zu finden, die man intramuskulär geben kann. Ihr großer Nachteil ist der sehr hohe Preis. Zu ihnen gehören: Stibacetin, Stibamin, Ureastibamin-Glukosid, Stibenyl, Stibosan, Neostibosan, Solustibosan u. a. m.

Die Antimonyltartrate werden am besten in 1—2%iger Lösung verabfolgt. Die Lösung muß immer frisch sein; gut verschlossen, kühl und dunkel aufbewahrt, hält sie sich etwa 2 Wochen. Zeigt sich eine gelbliche Verfärbung, so ist die Lösung nicht mehr brauchbar. Zum Sterilisieren kann man die Lösung kurz aufkochen, jedoch darf man sie nicht in den Autoklaven bringen.

Bei der Dosierung richtet man sich nach dem Alter und der Widerstandskraft des Patienten. Man muß sich hüten, zu kleine Dosen zu geben, weil dadurch die Leishmanien antimonresistent werden können und dann überhaupt nicht mehr zu beeinflussen sind. Man gibt einem nicht allzu geschwächten Erwachsenen zuerst 0,05 g, beim zweitenmal 0,08 g, später 0,1 g. Die Spritzen werden so verteilt, daß im Laufe von 3 Wochen etwa 12 Spritzen gegeben werden, mit einer Gesamtdosis von etwa 1 g. Verträgt ein Patient die gegebene Dosis nicht, so geht man zur nächstniedrigen zurück, nützt auch das nichts, so muß man kurze Zeit mit der Behandlung aussetzen oder zu einem fünfwertigen Präparat übergehen. Mit einer Kur wird meistens keine Heilung erzielt, so daß man nach einer 1—2wöchigen Pause eine neue Kur durchführen muß. Bis zur endgültigen Heilung vergehen oft 2—3 Monate (JEMMA).

Bei Kindern gibt man entsprechend kleinere Dosen, je nach dem Alter. Kindern von 15 Jahren kann man meistens die volle Dosis zumuten.

Wie schon oben erwähnt, müssen die Antimonyltartrate intravenös gegeben werden. Wenn das bei den Armvenen nicht möglich ist, muß man sich andere Venen suchen, etwa die Jugularis, Kopf- oder Beinvenen.

Intramuskuläre oder subcutane Gaben sind sehr schmerzhaft und führen in der Mehrzahl der Fälle zu Absceß- und Nekrosebildung. Ein Fall ist beschrieben, wo der Autor (PANAYOTATOU) einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde ein $\frac{1}{4}$ %ige Brechweinsteinlösung rectal gab und damit eine Heilung erzielen konnte.

Schon nach den ersten Infektionen pflegt das Fieber herunterzugehen, die Kranken fühlen sich wohler, das Gewicht nimmt zu. Die Milzschwellung verhält sich verschieden: Wenn sie weich ist und schnell aufgetreten ist, geht sie meistens auch schnell wieder zurück. Wenn sie jedoch schon lange besteht und fibrinöse Umwandlungen eingetreten sind, bleibt sie bis zu einem gewissen Grade bestehen. Das Blutbild geht zur Norm zurück und ist am Ende der Behandlung wieder normal, oft zeigt sich sogar noch eine leichte Leukocytose.

Die fünfwertigen Antimonverbindungen haben den Vorteil, wie schon erwähnt, daß man sie meistens intramuskulär injizieren kann, und ferner, daß sie wesentlich weniger giftig sind.

Stibenyl ist intramuskulär injizierbar und hält sich in sterilen Ampullen unbeschränkt lange. Es wird besonders in Italien zur Behandlung der Kinder-Kala-Azar empfohlen. Von dort werden gute Erfolge mit diesem Präparat

beschrieben. Andere Autoren sind nicht so zufrieden, sie berichten über Intoxikationserscheinungen (hohe Temperaturen, Erbrechen, Kollaps, auch Exitus).

Stibosan ist eine fünfwertige Antimonverbindung, die heute durch das Neostibosan ersetzt ist und wegen ihrer Giftigkeit nicht mehr hergestellt wird. Es sind nur wenige gute Erfolge damit erzielt worden.

Das *Neostibosan* ist das heute am meisten verwendete Präparat. Es ist ebenfalls eine fünfwertige Antimonverbindung. Es wird in 25%iger oder auch in 5%iger Lösung angewandt, die kurz vor Gebrauch hergestellt werden muß. Es kann intravenös und intramuskulär gegeben werden, doch empfiehlt sich die letztere Darreichungsart nicht so sehr, weil es doch öfter zu Abszeßbildung kommt. Sonstige unangenehme Nebenwirkungen hat das Neostibosan kaum, es gehört zu den ungiftigsten und wirksamsten Verbindungen. Man muß sich davor hüten, zu kleine Dosen zu geben. MALAMOS empfiehlt: 8 Injektionen, von 0,3 bis 0,6 g steigend, jeden 2. Tag zu verabfolgen. Dann kurze Pause, darauf Wiederholung der Behandlung bis zur endgültigen Heilung, die 2—3 Monate dauern kann. Kinder erhalten entsprechend niedrigere Dosen. Die Dauer der Heilung ist sehr verschieden. Manche Fälle sind schon mit einer Kur ausgeheilt, andere wieder sind sehr hartnäckig. Es kommen auch einige Fälle vor, die überhaupt nicht auf Neostibosan ansprechen. Bei diesen kann man dann ein anderes Präparat versuchen, mit dem man manchmal dann noch Erfolg hat.

Als Kontraindikation werden Pneumonie, Ikterus, Nephritis, Ascites und Herzschwäche angegeben. MALAMOS gab bei einem Fall, der mit schwerer Nephrose und Bronchopneumonie kompliziert war, Neostibosan mit gutem Erfolg. Die Kala-Azar heilte, die Komplikationen ebenfalls sehr bald darauf.

Von BRAMACHARI wird das Ureastibamin angegeben, ebenfalls eine fünfwertige Antimonverbindung, und zwar eine komplexe Harnstoffverbindung des oben erwähnten Stibenyls. Es ist ein sehr wirksames Mittel gegen die Kala-Azar, hat aber den großen Nachteil, daß es in seiner Zusammensetzung außerordentlich schwankt und damit seine Anwendung gefährlich erscheint.

Vielfach wurde behauptet, daß durch das Antimon Leberschädigungen eintreten. PRAN KUMAR GUHA hat bei Kala-Azar-Kranken Leberfunktionsprüfungen vor und nach Ureastibaminbehandlung gemacht und dabei festgestellt, daß die Antimonpräparate keine schädigende Wirkung auf das Lebergewebe ausüben.

In den letzten Jahren ist die Reihe der fünfwertigen Antimonpräparate um ein weiteres bereichert worden, das *Solustibosan*. Es soll nur $\frac{1}{3}$ so giftig sein wie das Neostibosan bei gleicher Heilwirkung, es wird schneller ausgeschieden und führt daher weniger zu Kumulation. Es kann intramuskulär gegeben werden, ohne daß Abszeßbildungen auftreten. Inwieweit es wirklich einen Fortschritt gegenüber den vorhandenen Verbindungen bedeutet, wird die Zukunft weisen.

Bei der Antimonmedikation werden nicht selten Nebenerscheinungen beobachtet. Solche sind: Hustenanfälle sofort nach der Injektion. Sie verschwinden meistens, wenn man geringere Dosen nimmt oder die letzte Dosis nicht steigert. Codein vor der Injektion vermag die Hustenanfälle zu coupieren.

Bronchopneumonien sah man früher häufig im Verlaufe der Behandlung auftreten. Sie brachten manchen Patienten, der schon die halbe Kur hinter sich hatte, zum Exitus. Heute können sie vermieden werden durch die

Anwendung der fünfwertigen Antimonverbindungen, bei deren Benutzung diese Komplikation nicht oder nur sehr selten aufzutreten pflegt.

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe können im Anschluß an die Injektion auftreten.

Gelenkschmerzen treten bisweilen am Ende der Behandlung auf, meistens 4—5 Stunden nach der Injektion. Man kann sie durch Aspiringaben etwa 1 Stunde vor ihrem erwarteten Auftreten zu mildern versuchen. Eine echte Arthritis ist selten; wenn sie aber auftritt, verbessert sie die Prognose sehr.

Am Nervensystem kommen im allgemeinen keine Störungen vor, doch kann es einmal im Anschluß an Antimonmedikation zu Bewußtseinstörungen kommen.

Nierenschädigungen werden durch Antimon nicht hervorgerufen, wohl aber werden schon bestehende verschlimmert. Daher ist die Nephritis eine Kontraindikation gegen Antimonbehandlung. Weitere Kontraindikationen sind: Kardiopathien, sehr starke Anämie, starker Ikterus, Pneumonie, Ascites.

Der Vorteil der fünfwertigen gegenüber den dreiwertigen Antimonverbindungen liegt darin, daß sie wesentlich ungiftiger sind, daher in größeren Dosen gegeben werden können, wodurch die Heilung schneller herbeigeführt wird. Wegen der geringeren Giftigkeit treten auch die oben erwähnten Nebenerscheinungen weniger oder gar nicht auf. Die Sterblichkeit der Kala-Azar-Kranken ist seit Einführung der fünfwertigen Antimonverbindungen sehr zurückgegangen, da früher bei der Behandlung mit den dreiwertigen Verbindungen noch mancher Patient an einer interkurrenten Pneumonie zugrunde ging, die durch die Antimonmedikation bedingt war. Diesen Vorteilen der fünfwertigen Verbindungen steht ein ungeheurer Nachteil gegenüber: Sie sind für Massenbehandlungen viel zu teuer. Darum verzichtet man auch heute noch nicht auf die dreiwertigen Verbindungen, mit denen man in vielen Fällen ja auskommt.

Das Fortschreiten der Heilung kann man durch Milz- oder Knochenmarkspunktionen verfolgen. Werden noch Leishmanien gefunden, so muß die Behandlung noch fortgesetzt werden. Da man aber den Patienten nicht dauernd punktieren kann, so kann man auch aus anderen Zeichen auf den Fortgang der Heilung schließen: Veränderung des Blutbildes, nämlich Abnahme der Anämie, Verschwinden der Leukopenie, Verminderung der Monocyten, Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten; der Allgemeinzustand bessert sich; der Milztumor geht zurück; das Fieber klingt ab usw. Als vollkommen geheilt ist ein Patient erst dann zu betrachten, wenn im Laufe von 6 Monaten kein Rezidiv auftritt. Diese kommen bei richtiger Behandlung nur selten vor. Doch da es vielfach nicht möglich ist, die Patienten stationär zu behandeln, so kann die Behandlung oft nicht bis zum Ende durchgeführt werden, weil die Patienten einfach wegbleiben, sobald sie sich besser fühlen. In diesen Fällen kommt es dann häufig zu Rezidiven. Diese müssen dann einer energischen neuen Antimonbehandlung unterzogen werden, bei der man meistens zu größeren Antimondosen greifen muß als bei der ersten Kur, um eine Wirkung zu erzielen. Es kann sogar soweit kommen, daß die Erreger vollkommen antimonresistent geworden sind, wenn es auch im allgemeinen so ist, daß sie nur gegen eine Verbindung resistent geworden sind und beim Wechsel auf eine andere gut ansprechen.

Andererseits soll es aber auch eine primäre Antimonresistenz geben, die nicht durch Behandlung mit ungenügenden Antimondosen hervorgerufen ist, sondern schon natürlicherweise besteht.

Neben der kausalen Therapie der Kala-Azar darf man natürlich nicht die allgemeine Therapie vergessen. Zunächst gilt es, in den entsprechenden Fällen, besonders bei starker Tachykardie, das Herz zu stützen. Gegen die Anämie wird man Eisenpräparate geben, eventuell Arsen. Leberpräparate sind bei Kala-Azar-Anämie wirkungslos. Bei ganz schwerer Anämie muß man wohl auch einmal zur Bluttransfusion schreiten.

Bei hohem Fieber kann man Antipyretica geben, was sich aber meistens als überflüssig erweist, da die Fieberanfälle sehr schnell wieder nachlassen.

Daneben muß man eine Kräftigungsbehandlung treiben, wie sie bei jeder Krankheit angebracht ist. Gute Pflege, gute Ernährung, wobei besonders auf genügende Vitaminzufuhr in Form von Obst und Obstsaften, eventuell auch Vitaminpräparaten, zu achten ist, kräftigen den Körper in seinem Abwehrkampf gegen die schädliche Noxe. Eine Folge schlechter Ernährung scheint die bei vielen Kala-Azar-Fällen vorkommende Blutungsbereitschaft zu sein. Denn sie kommt nur in bestimmten Gebieten vor. In anderen fehlt sie, und das sind immer solche, wo die Bevölkerung sich besser ernährt. Die Blutungen bekämpft man mit den bekannten Mitteln: Calcium, Vitamin C, Sangostop, Clauden usw.

Die Komplikationen der Kala-Azar behandelt man, wie sie es erfordern. Wenn sie in ursächlichem Zusammenhang mit der Kala-Azar stehen, muß die Antimonbehandlung fortgeführt werden. Bei Noma kommt neben der Antimonbehandlung noch eine örtliche Behandlung in Frage: Man tränkt einen Wattebausch mit einer Mischung von einem Teil Trichloressigsäure und acht Teilen Glycerin und legt ihn auf die Wunde. Er ist alle 12 Stunden zu erneuern. Oder man kann Berieselungen mit Chinosol, Trypaflavin oder ähnlichen antiseptischen Lösungen durchführen, die man auch zur Desinfektion des Mundes durch Mundspülungen anwendet. Meistens verlaufen die Nomafälle trotz aller Bemühungen tödlich, doch hat man hin und wieder Heilungen gesehen. Eine im Verlaufe der Krankheit auftretende Leukocytose ist als prognostisch günstig zu bewerten. In den letzten Jahren hat man mit Gaben von Salvarsan und Betupfen der Wunde mit kolloidalem Silber einige Erfolge erzielt.

Prognose.

Die Prognose der Kala-Azar war früher, als die Antimontherapie noch nicht eingeführt war, als in jedem Falle ungünstig anzusehen. Es wurden allerdings auch Fälle bekannt, in denen eine Spontanheilung eingetreten war, und im Laufe der Jahre stellte sich heraus, daß die Zahl der Spontanheilungen wesentlich höher war, als man ursprünglich angenommen hatte. Die Zahlen, die von den einzelnen Autoren angegeben werden, sind sehr verschieden, sie schwanken wohl auch und sind in den einzelnen Gebieten unterschiedlich. Die Grenzwerte sind etwa 5 und 25%.

Wodurch die Spontanheilungen bedingt sind, ist nicht klar. Bemerkenswert ist, daß schwere Komplikationen, sofern sie überstanden werden, oft eine Spontanheilung der Kala-Azar im Gefolge haben. Man nimmt an, daß durch die interkurrente Erkrankung der Abwehrkräfte des Körpers gesteigert werden. Auch wurde schon mehrfach erwähnt, daß die durch eine Komplikation verursachte Leukocytose die Prognose günstig stellt. Diese Tatsache versuchte man ja auch, sich in der Therapie zunutze zu machen (Terpentingaben).

Wie oben erwähnt, treten in den Intracutanreaktionen positive Ausfälle bei Patienten auf, die schon zwei oder mehr Jahre geheilt sind. Daraus, und aus der Tatsache, daß bei frischen Fällen die Reaktion negativ verläuft, schließt man, daß sich unter der Einwirkung der Leishmanien spezifische Antikörper bilden, die den Kampf mit ihnen aufnehmen.

Auch die Tatsache, daß bei manchen Kranken bei der Sektion keine Leishmanien mehr nachgewiesen werden können, obwohl sie kurz vor dem Exitus noch vorhanden waren, führt man darauf zurück, daß sich Stoffe bilden, die die Leishmanien vernichten. Ist der Körper nun widerstandsfähig genug, so werden diese Immunkörper Herr über die Leishmanien und der Mensch gesundet. Doch ist es zweifelhaft, ob diese Annahme richtig ist. Vielleicht handelt es sich bei diesem agonalen Verschwinden der Leishmanien nur um eine einfache Fäulniserscheinung, wogegen allerdings spricht, daß man in Organen, deren Fäulnis schon stark fortgeschritten war, noch lebensfähige Leishmanien gefunden hat.

Seit das Antimon in die Therapie der Leishmaniose eingeführt ist, ist die Prognose der Kala-Azar wesentlich günstiger geworden. Wenn man einen Patienten nicht erst im letzten Stadium in die Behandlung bekommt, und wenn er sich nicht der Behandlung durch Fortbleiben nach den ersten Spritzen entzieht, kann man heute sagen, daß kaum ein Fall ungünstig verläuft. Treten allerdings Komplikationen hinzu und ist der Ernährungszustand des Patienten sehr schlecht, dann ist die Prognose auch heute noch nur als bedingt günstig anzusehen. Mit den fünfwertigen Verbindungen ist die Prognose günstiger zu stellen als mit dem Brechweinstein. Wenn man alle Fälle nimmt, die ins Krankenhaus kommen, ganz gleich, ob früh oder spät, ob mit Komplikationen oder ohne, so wird die Heilung heute mit 80—90% angegeben.

Prophylaxe.

Wie bei allen Erkrankungen gilt auch bei der Kala-Azar das Wort: Vorbeugen ist besser als heilen! Was kann man nun tun, um einer weiteren Ausbreitung der Kala-Azar vorzubeugen? Zuerst gilt es natürlich, die Kranken zu behandeln, um ihre Zahl und damit die Möglichkeit zur Neuinfektion herabzusetzen. Doch darf man auch nicht außer acht lassen, daß es vermutlich eine Reihe von nicht manifest Kranken gibt, die man als Keimträger bezeichnen muß. Bei den Intracutanreaktionen hat sich nämlich herausgestellt, daß eine Reihe von Personen positive Resultate gaben, die nie Kala-Azar-krank gewesen waren. Da sie aber eine positive Intracutanreaktion gaben, mußten sie irgendwann einmal mit dem Erreger zusammengekommen sein und beherbergen ihn vielleicht noch, vermutlich in der intakten Haut. Somit sind diese Personen für die Übertragung eine große Gefahr.

Weiter richtet sich dann der Kampf gegen die vermutlichen Überträger, die Phlebotomen. Man wird es zu erreichen suchen, daß die erwachsenen Phlebotomen möglichst wenig die für sie nötigen Lebensbedingungen finden, wird darüber hinaus in den Räumen insektentötende Mittel zerstäuben und sich durch Moskitonetze zu schützen versuchen, die aber wegen der Kleinheit der Phlebotomen sehr engmaschig sein müssen.

Weiter ist die Brut der Phlebotomen zu bekämpfen. Das ist naturgemäß sehr schwer. Doch läßt sich durch Reinlichkeit eine ganze Menge erreichen.

Schutt- und Abfallhaufen müssen weit von den Wohnhäusern entfernt angelegt werden, jegliche Schmutzansammlung in den endemischen Gebieten muß vermieden werden. Hühner dürfen nicht ins Haus gelassen werden. Hühner- und sonstiger Tiermist muß beseitigt werden. Die Straßen sollen luftig und breit, die Häuser glatt und hell sein, damit keine dunklen und feuchten Winkel vorhanden sind, die den Phlebotomen als Brutplatz dienen könnten. Die Fenster wird man praktischerweise durch engmaschige Drahtgaze gegen das Eindringen der Phlebotomen schützen. Nicht zuletzt ist die Erkrankung der Hunde, die in engem Zusammenhang mit der der Menschen stehen kann, zu bekämpfen. Am besten wäre es, wenn in den Gebieten, in denen Kala-Azar endemisch ist, überhaupt keine Hunde gehalten würden. Wenn das nicht möglich ist, ist es notwendig, daß mindestens einmal im Jahr sämtliche Hunde untersucht und die kranken unnachsichtlich getötet werden. Da viele kranke Hunde makroskopisch gesund aussehen, darf man sich nicht darauf beschränken, nur die Tiere zu untersuchen, die schon äußerlich als krank zu erkennen sind, sondern ausnahmslos alle Hunde müssen der Untersuchung unterzogen werden. Jede Erkrankung eines Hundes muß meldepflichtig sein, damit sofort Maßnahmen ergriffen werden können, um diese Infektionsherde auszuschalten. Nicht zu Unrecht behauptet MALAMOS vom Mittelmeergebiet: Kampf gegen die Kala-Azar bedeutet Kampf gegen die Hunde! Nur durch radikalstes Vorgehen kann der Kampf gegen die Kala-Azar erfolgreich durchgeführt werden. Es wäre wünschenswert, wenn sich die Regierungen der betroffenen Länder für diese Frage interessierten und strenge und wirksame Maßnahmen ergreifen würden. Kala-Azar müßte zu einer meldepflichtigen Krankheit gemacht werden, weil dadurch am ehesten die Verbreitung dieser Seuche verhindert würde.

Zusammenfassung.

Die Leishmaniosen sind durch die Protozoenart *Leishmania* hervorgerufene Erkrankungen. Man unterscheidet Hautleishmaniose und viscerale Leishmaniose.

Die viscerale Leishmaniose, auch Kala-Azar genannt, kommt hauptsächlich in Indien, China, dem asiatischen Rußland, den Küstenländern des Mittelmeeres und, wie neuerdings bekannt wurde, auch in Südamerika vor. Sie befällt in Indien hauptsächlich jugendliche Erwachsene, in den übrigen Ländern Kinder zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr. Früher wurde zwischen indischer Kala-Azar und infantiler Kala-Azar unterschieden. Dieser Unterschied besteht nicht zu Recht. Heute wollen die Amerikaner wegen einiger geringfügiger Unterschiede im Krankheitsbild und besonders im Kulturwachstum des Erregers die amerikanische viscerale Leishmaniose als eigene Erkrankung hinstellen. Doch ist anzunehmen, daß auch die *Leishmania chagasi* mit der *L. donovani* identisch ist, genau wie es sich für die *L. infantum* erwiesen hat.

Der Erreger läßt sich leicht züchten. Man benutzt dazu den N.N.N.-Agar oder den NÖLLERSchen Pferdeblutagar. In der Kultur haben die Parasiten Geißeln, in menschlichem Gewebe dagegen eine runde oder ovale, geißellose Form. Sie sehen nicht immer gleich aus, sondern zeigen mancherlei morphologische Unterschiede. Die Vermehrung erfolgt durch direkte Teilung. In neuerer Zeit hat man aber auch Schizogonieförmigen des Erregers gefunden.

Das Problem der Übertragung der Kala-Azar ist noch nicht endgültig gelöst. Ein Teil der Autoren vertritt die Ansicht, die Übertragung erfolge durch bestimmte Phlebotomenarten (in Indien *Ph. argentipes*, in China *Ph. maior*, var. *chinensis*, im Mittelmeergebiet *Ph. maior* und *Ph. perniciosus*). Dafür sprechen manche Tatsachen, insbesondere, daß die Verbreitung der Kala-Azar und der entsprechenden Phlebotomenarten ziemlich die gleiche ist. Der andere Teil der Autoren ist der Meinung, daß die Übertragung durch Kontakt erfolge. Auch hierfür sprechen mehrere Tatsachen, so die Ausscheidung der Parasiten mit den Exkreten und perorale Infektion von Tieren. Exakt bewiesen ist keine der beiden Theorien. Des weiteren werden verschiedene Insekten angeschuldigt, die Krankheit zu übertragen: Wanzen, Flöhe, Zecken, Stubenfliegen, Mücken usw. Doch geht in den meisten der Erreger in kurzer Zeit zugrunde, so daß sie als Überträger nicht in Frage kommen.

Nach der Infektion vergeht eine längere oder kürzere Inkubationszeit, die sehr schwer festzustellen ist und im Durchschnitt etwa 6 Monate betragen dürfte. Jedoch sind wesentlich kürzere und längere Zeiten beobachtet worden.

Der Verlauf der Krankheit ist selten akut oder subakut — dann besonders schwer —, sondern meistens außerordentlich chronisch. Es sind drei Stadien zu unterscheiden: Das Prodromal-, das Blüte- und das Endstadium.

Im Prodromalstadium sind die Beschwerden zunächst unbestimmter Art. Es finden sich Mattigkeit, Teilnahmslosigkeit, geringes Fieber, gastrointestinale Erscheinungen, Katarrhe der oberen Luftwege, Gewichtsabnahme. Nur selten ist schon ein Milztumor oder eine Veränderung des Blutbildes vorhanden.

Im Blütestadium hat der Patient oft ein charakteristisches Aussehen: Pigmentation der Haut, Hautblutungen, anämisches Aussehen, mitunter Hautausschlag. Die Haut ist trocken, an Nägeln und Haaren zeigen sich tropische Störungen.

Das Abdomen ist durch einen oft riesigen Milztumor und eine Leberschwellung aufgetrieben, während der übrige Körper stark abgemagert sein kann. Das Fieber zeigt verschiedene Form. Charakteristisch, aber nicht immer vorhanden, ist eine Kurve mit zwei täglichen Gipfeln. Im Magen-Darmtrakt treten Diarrhöen und Geschwürbildungen auf. Im Blutbild sieht man eine Anämie mittleren Grades und eine starke Leukopenie mit relativer Lympho- und Monocytose. Weitere Erscheinungen sieht man am Respirationstrakt und, in geringem Ausmaße, am Urogenitaltrakt.

Im Endstadium, das nur zur Ausbildung kommt, wenn vorher keine Therapie einsetzte, sind alle Erscheinungen zum äußersten gesteigert: Kachexie, hohes Fieber, unstillbare Diarrhöen, Blutungen aus Haut und Schleimhäuten, hochgradige Anämie. In den letzten Tagen geht oft der Milztumor spontan zurück.

Im Verlauf der Krankheit können Komplikationen auftreten, die auf die verminderte Widerstandskraft des Körpers zurückzuführen sind. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist Noma, das fast ausschließlich zum Tode führt. Andere Komplikationen sind: Bronchopneumonien, Glottisödem, Darmblutungen, hämorrhagische Gingivitis, Nephrose, Glomerulonephritis, Agranulocytose.

Krankheiten, die neben Kala-Azar auftreten können, aber nicht als Komplikationen zu werten sind, sind: Verschiedene Infektionskrankheiten, Wurmerkrankungen (besonders in Indien), Tuberkulose. Ob Malaria neben Kala-Azar vorkommen kann, ist eine umstrittene Frage. Man sieht sie selten zusammen,

was vielleicht darauf beruht, daß bei jedem Fieber, das in den Tropen auftritt, sofort Chinin genommen wird.

Nach Ablauf der Kala-Azar können Nachkrankheiten auftreten, z. B.: Chronische Splenomegalie, Lebercirrhose, katarrhalischer Ikterus, Post-Kala-Azar-Hautleishmanoid. Letzteres kommt nur in Indien vor. Bei Hunde-Kala-Azar auftretende Hautläsionen werden mit ihm in Zusammenhang gebracht: Beide sollen den gleichen Entstehungsmechanismus haben.

Bei der Sektion zeigen sich die stärksten Veränderungen an den hämatopoetischen Organen: Milz, Leber und Lymphknoten sind vergrößert, das Knochenmark weist Zeichen gesteigerter Tätigkeit auf. Ferner sieht man am Darm Geschwürbildungen und an der Lunge oft bronchopneumonische Herde.

Mikroskopisch findet sich in Milz und Knochenmark Vermehrung der Lymphocyten, Herabsetzung der Zahl der Myeloblasten und Erythroblasten. In den Organen sind viele eosinophile Zellen zu finden, während sie im peripheren Blut fehlen. Die Parasiten sitzen in den Zellen des reticuloendothelialen Systems. Manchmal findet man sie nur in geringer Zahl. Der Grund dafür ist nicht klar. Möglicherweise handelt es sich um eine Autolyse. In neuerer Zeit hat man festgestellt, daß die Parasiten so gut wie immer im Unterhautzellgewebe zu finden sind.

Die Diagnose wird am sichersten durch den Parasitennachweis geführt. Diesen kann man aus dem Blute führen, und zwar entweder — selten — direkt oder durch die Blutkultur. Oder man kann verschiedene Organe punktieren. Die Milzpunktion ist nicht ganz ungefährlich. Darum punktiert man besser Leber, Lymphknoten oder Knochenmark. Eine moderne Methode des Parasitennachweises ist der Hautabstrich; doch muß sich erst noch herausstellen, ob diese Methode zuverlässig ist.

Zur Sicherung der Diagnose kann man auch serologische Reaktionen heranziehen, die jedoch den Parasitennachweis nicht überflüssig machen, zumal sie im Anfangsstadium der Krankheit stets negativ ausfallen. Komplementbindungsreaktionen, die man anzustellen versuchte, haben sich alle als unbrauchbar erwiesen.

Wegen der zunächst unbestimmten Beschwerden ist die Differentialdiagnose sehr schwierig. Es kommen Verwechslungen vor mit: Typhus, Malaria, Maltafieber, Tuberkulose, Schlafkrankheit, Anaemia splenica infantum, Anaemia graeca, verschiedenen Leukämien, Anämien, Splenomegalien aus anderen Ursachen und auch septischen Erkrankungen.

Therapeutisch haben sich Antimonpräparate bewährt. Man unterscheidet zwei große Gruppen: Anorganische und organische Antimonverbindungen. Die letzteren sind weniger giftig, können daher in größeren Dosen gegeben werden und führen somit schneller zum Erfolg, die ersteren haben den Vorzug der Billigkeit. In erster Linie wird heutzutage das deutsche Neostibosan verwendet.

Die eventuell auftretenden Komplikationen und Nebenkrankheiten der Kala-Azar behandelt man je nach ihrer Art.

Neben der kausalen Therapie der Kala-Azar darf man die Allgemeintherapie nicht vergessen. Eisenpräparate gegen die Anämie, gute Ernährung, die besonders vitaminreich sein soll, und gute Pflege kräftigen den Körper zum Abwehrkampf gegen die Erreger.

Die Prognose der Kala-Azar ist seit Einführung der Antimonbehandlung gut: Fälle, die nicht erst im Endstadium in die Klinik kommen, kann man heute

fast ausnahmslos heilen. Prophylaktisch muß man die Infektion mit Leishmanien zu verhindern suchen. Dazu muß die Zahl der Kranken möglichst schnell durch systematische Ermittlung und Behandlung herabgedrückt werden. Die vermutlich an der Übertragung beteiligten Phlebotomen müssen bekämpft werden. In Kala-Azar-Gebieten sind die Hunde möglichst zu verringern; kranke Hunde müssen sofort getötet werden; alle Hunde müssen regelmäßig untersucht werden, damit man neuerkrankte sofort beseitigen kann.

Literatur.

Als grundlegende Quellen wurden herangezogen:

- BRAHMACHARI: Kala-Azar. Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgeg. von C. MENSE, 3. Aufl., Bd. 4, S. 639—752. 1926.
- GIRAUD: Le Kala-Azar infantile. Paris: Gaston Doin & Cie. 1933.
- JEMMA: Leishmaniosis infantum. Erg. inn. Med. **23**, 595—647 (1923).
- MAYER, M.: Leishmanien. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE und v. WASSERMANN, 2. Aufl., Bd. 7, S. 419—449. 1913.
- NAPIER: Kala-Azar (London). Oxford Univ. Press 1927.
- Leishmania. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. 7/II, S. 1497—1560. 1930.
- RUGE (†), MÜHLENS, ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Leipzig: Georg Thieme 1928.

Einzelne Arbeiten:

- ADELHEIM, R.: Über Leishmaniosis infantum und canina in Riga. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **28**, 367—387 (1924).
- ADLER, S.: An Analysis of the Leishmania sandfly problem. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **23**, 289 (1929).
- Culture of Leishmania and other Trypanosomidae in Haemoglobin-free Media (Jerusalem). Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **28**, 201 (1934).
- ALEXANDRIDES, K.: Über das Vorkommen von Kala-Azar in Mazedonien. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, 542—544 (1929).
- ANDREWS, M.: A case of canine Kala-Azar occurring in China. Far Eastern Assoc. trop. Med. Nanking **1**, 679—681 (1934).
- ASHNER, M.: Observations on the breeding of Phlebotomus papatasi. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **20**, 452 (1927).
- AURICCHIO, L.: Considerazioni e ricerche sulla terapia della leishmaniosi infantile. Pediatria **35**, 289—300 (1927).
- Ricerche sierodiagnostiche nella leishmaniosi infantile. Pediatria **35**, 745—750 (1927).
- BENHAMOU: La recherche de Leishmanies dans le diagnostic du Kala-Azar. Presse méd. **7**, 121, 122 (1938).
- et FOURÉS: A propos d'un nouveau cas de Kala-Azar vérifié par les frottis dermiques. L'ascite leishmanienne. Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 10, 706—708 (1935).
- et GILLE: La reaction du Chopra en dehors du Kala-Azar. C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 1661, 1662 (1935).
- BERRÉBI, L.: La culture des leishmanies. Arch. Inst. Pasteur Tunis **25**, 89 (1936).
- BLANC, G. et J. CAMINOPESTROS: La transmission du Kala-Azar méditerranéen par une tique. C. r. Acad. Sci. Paris **191**, 1162—1164 (1930).
- — Quelques expériences sur la transmission du Kala-Azar par la tique du chien Rhipicephalus sanguineus. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1493—1495 (1931).
- BOGLIOLO, L.: Studi sulle leishmaniosi. I. Lo stato attuale delle conoscenze sulla trasmissione delle leishmaniosi. Ann. Med. nav. e colon. **14**, 193—213 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi. II. Le così dette „Riserve del Virus“ Leishmaniosi. Ann. Med. nav. e colon. **14**, 534 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi viscerale nell'uomo. Arch. Sci. med. Colon. **15**, 588—636 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi. Sulla anatomica patologica della leishmaniosi viscerali nell'uomo. Arch. Sci. med. Colon. **15**, 588—636, 641—697 (1934).

- BOGLIOLO, L.: Studi sulle Leishmaniosi. VI. Sui rapporti tra sistema reticolo istiocitario e Leishmanie. *Pathologica (Genova)* **26**, 735 (1935).
- e Z. GRECO: Studi sulle leishmaniosi. IV. Sopra la specificità ed il valore pratico di alcune reazioni umorali per la diagnosi della leishmaniosi viscerale. *Ann. Med. nav. e colon* **15**, 273 (1935).
- BOSE: Diagnostic serologique du Kala-Azar par la methode de Chopra modifiée.
- BRAHMACHARI: Campaign against Kala-Azar in India. *Festschrift NOCHT*, S. 53—57. 1937.
- BRAHMACHARI, A. R. and R. B. DE MAJUMDAR: The intensive antimonial treatment of Kala-Azar. Part. II. Urea-Stibamine. *J. trop. Med.* **36**, 1—5 (1933).
- BROQUET, CH.: Questions concernant la leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **26**, 893 (1934).
- BUEN, S. DE: Le Kala-Azar infantile et les autres Leishmanioses en Espagne. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **18**, 268—270 (1926).
- El Kala-Azar infantil. Instrucciones para su diagnostico y tratamiento. Publicaciones de la Dirección general de Sanidad Madrid, 2. Aufl.
- CAMARA, P. DE LA: Leishmaniosis y phlebotomus. *Med. Pais. cálid.* **5**, 81 (1932).
- CAMINOPETROS, J.: Nouvelles données épidémiologiques et expérimentales sur les leishmanioses en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 443—450 (1934).
- Sur la faune des phlébotomes de la Grèce. Leur Distribution dans les foyers de Kala-Azar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 450—455 (1934).
- Lésions cutanées du chien revêtant les caractères du Bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 527—534 (1934).
- Une séro-floculation spécifique de la leishmaniose interne. Son utilité pour le diagnostic de l'infection et pour le contrôle du traitement. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 910—912 (1934).
- Remarques sur la communication de M. M. GIRAUD et P. CIAUDO „Sur la valeur de la réaction au sulfarsenol (CAMINOPETROS) pour le diagnostic de la leishmaniose interne.“ *Bull. Soc. Path. Exot. Paris* **28**, 7, 562—566 (1935).
- Additions à la liste des phlébotomes signalés pour la première fois en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 44 (1935).
- CAMMARATA: Contributo alla cura del Kala-Azar. *Riv. San. sicil.* **19**, 594—596 (1931).
- CANAAN: Ein kasuistisch geographischer Beitrag zur Kala-Azar. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, 706, 707 (1931).
- Kala-Azar in Palästina. *Festschrift NOCHT*, S. 67—71. 1937.
- CARDAMATIS, J. P.: Etude préliminaire sur les phlébotomes en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 287—292 (1931).
- CARONIA, G.: The therapy of internal Leishmaniosis. *Amer. J. trop. Med.* **10**, 261—281 (1930).
- J.: De la ponction de la rate et de la moelle osseuse. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **15**, 722—729 (1922).
- CARPANO, M.: La leishmaniose canine en Egypte. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **1935**, 548.
- CARRIEU, RAMBOULT et PHILIPP: La formol-gélification du sérum dans la leishmaniose. *Présse méd.* **1935**, 589.
- CARTANA, P.: Leishmaniose canine. Valeur de la réaction de gélification au formol de la réaction au formol-stibosane pour le diagnostic. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 63 (1935).
- CASAS, U., S. DE BUEN et R. RODRIGUEZ: Algunas consideraciones sobre setcuta e tres casos de Leishmaniosis visceral. *Med. Pais. cálid.* **1**, 515—522 (1928).
- CASH, J. R. and C. H. HU: Kala-Azar: demonstration of *L. donovani* in the skin and subcutaneous tissue of patients. Possible relation to the transmission of the disease. *Amer. J. med. Assoc.* **89**, 1576 (1927).
- CHAGAS: Primeira verificação em individuo vivo da leishmaniose visceral do Brazil. *Brazil méd.*, 14. März 1936.
- Leishmaniose visceral americana. *O'Hospital* **11**, Nr 2 (1937).
- u. a.: Leishmaniose visceral Americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro:* **1932/37**.
- CHAGAS et MARQUES DU COUCHA: Etudes sur la leishmaniose visceral du Brasil. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1**, 709—711 (1936).

- CHAGAS, E. and A. W. CHAGAS: Notas sobre a epidemiologie da leishmaniose visceral americana one Mato Grosse. O'Hospital **13**, Nr 3 (1938).
- CHAILLOT, L. et L. SAUNIE: Observation d'un cas de leishmaniose canine cutanée rappelant le bouton d'Orient. Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 535 (1931).
- CHATTERJEE, H.: Jaundice in Kala-Azar (VAN DEN BERGH-Reaktion in Kala-Azar). Calcutta med. J. **27**, 133—144 (1932).
- CHEEVER and G. SHATTUCK: The distribution of American Leishmaniosis in relation to that of Phlebotomus. Amer. J. trop. Med. **16**, 187—205 (1936).
- CHIA TUNG, TENG and FORKNER: The presence of infective L. Don. in the urine and prostatic fluid of patients with Kala-Azar. Chin. med. J. Suppl. **1**, 394—401 (1936).
- CHODUKIN, N. J., PETROFF u. KEWORKOW: Die Epidemiologie der Kala-Azar in Taschkent auf Grund von Beobachtungen während der letzten 7 Jahre. Arb. Inst. Mikrobiol. u. Hyg. Taschkent (russ.) **1**, 75 (1934).
- u. F. J. SCHEWTSCHENKO: Einige Worte über die „Haut-Leishmaniose“ der Hunde in Taschkent. Pensée Méd. d'Usbékistane **1**, 3—4 (1927).
- — Die Hauterscheinungen bei der Leishmaniose der Hunde. Pensée Méd. d'Usbékistane **2**, 29 (1928).
- — u. G. L. RADSIVILOVSKIJ: Phlebotomus als Überträger von Hunde-Leishmaniose. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **35**, 424 (1931).
- CHRISTOPHERS, S. R., G. CARONIA, EDM. SERGENT, G. PITTALUGA et S. ADLER: Sur le diagnostic, le traitement et l'épidémiologie de la leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen. Bull. trimest. Organ. Hyg. **4**, 817 (1935).
- CHUNG, HUI-LAN: An early case of Kala-Azar, possibly an oral infection in the laboratory. Nat. med. J. China **17**, 617—621 (1931).
- The sedimentation of blood of patients with Kala-Azar. China med. J. **48**, 1101—1112 (1934).
- and H. A. REIMANN: Antibody formation in Kala-Azar. Arch. int. Med. **46**, 782—786 (1930).
- COLARIZI, AR.: Osservazioni clinico-statiche ed epidemiologiche sulla leishmaniosi in Roma. Policlinico, sez. prat. **42**, 413 (1935).
- CONSTANTINO, S.: Contributo alla conoscenza ed alla terapia del Kala-Azar. Pediatria **38**, 433—440 (1930).
- COPANARIS, PH.: La leishmaniose viscerale en Grèce. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **27**, 1570 (1935).
- CORONA, F.: Nuovo contributo allo studio del Kala-Azar dell'adulto. Riforma med. **47**, 1735—1739 (1931).
- COULOGNER: Les leishmanioses en Perse. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **26**, 1395 (1934).
- CRAIGHEAD, A. C. and DAS SRIBAS: Report on a sandfly survey of Pusa. Estate Bihar. Indian J. med. Res. **15**, 861 (1928).
- DE, M. N.: A study on the parasites of Kala-Azar and their distribution in the body. Indian J. med. Res. **21**, 627 (1934).
- DE OLIVEIRA: Un caso de leishmaniose visceral americana. O'Hospital **13**, Nr 3 (1938).
- DONATIEN, A. et F. LESTOQUARG: La Leishmaniose viscérale du chien. Rev. vét. **81**, 117 (1929).
- — Notes sur la leishmaniose viscérale canine. Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 426 (1935).
- — Observations et réflexions sur la leishmaniose générale du chien. Arch. Inst. Pasteur Algérie **13**, 320 (1935).
- DU u. BEST: Kala-Azar in Westchina. Chin. med. J. **50**, 273—277 (1936).
- FABIANI, DENDALE: Valeur de la lacto-gélification du sérum sanguin cou test de guérison du Kala-Azar. Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 7, 560—562 (1935).
- FALCHETTI, E.: Observations sur la localisation cutanée des Leishmania chez les chiens dans le midi de la France. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 1036—1039 (1932).
- et G. FAURE-BRAC: La Leishmaniose canine à Nice. Etude épidémiologique. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 1091—1099 (1932).
- FAU, P. L. and A. V. SCOTT: A study of Noma complicating Kala-Azar in children. China med. J. **48**, 1046—1057 (1934).

- FORNER, C. E. and L. S. ZIA: An outline of the development of the theories for the transmission of leishmaniasis together with further evidence to support a theory of direct transmission of Kala-Azar through the agency of oral and nasal secretions. *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Nanking* **9**, 1. Congr., 633—656 (1934).
- — Viable *L. donovani* in nasal and oral secretions of patients with Kala-Azar and the bearing of this finding to the transmission of the disease. *J. of exper. Med.* **59**, 4, 491—499 (1934).
- — Further studies on Kala-Azar. *Leishmania* in nasal and oral secretions of patients and the bearing of this finding on the transmission of the disease. *J. of exper. Med.* **61**, 183—203 (1935).
- FRANCHINI, G.: Leishmaniosi nelle colonie Italiane del Nord-Africa. *Arch. Sci. med. Colon.* **13**, 703—707 (1932).
- GAUD, M.: La leishmaniose viscérale au Maroc. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **27**, 533 (1935).
- GIMENO ONDOVILLA, A.: Contribución a la epidemiología del Kala-Azar. *Trab.* **2**, 26, 27 (1933).
- GIRAUD, P.: Le Kala-Azar infantile. Paris: Gaston & Cie. 1933.
- Sur la lyse possible des leishmanies dans l'organisme après la mort. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 1017, 1018 (1934).
- A propos de la transmission de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 731—733 (1934).
- et CABASSUT: Le diagnostic de la Leishmaniose canine par la ponction ganglionnaire. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **29**, 9, 958—962 (1936).
- et CLAUDE: Valeur de la réaction au sulfarsénol (Caminopetros) pour le diagnostic de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 379—381 (1935).
- — A propos de la réaction au sulfarsénol dans la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 706 (1935).
- et BERNARD: Valeur de la réaction au peptonate de fer pour le diagnostic de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **5**, 811—817 (1912).
- et GAUBERT: Valeur de la ponction de la moelle osseuse pour le diagnostic du Kala-Azar méditerranéen (d'après les résultats des 22 ponctions du tibia). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **53**, 9, 336—339 (1937).
- MONTUS, SARDON et GAUBERT: Le diagnostic du Kala-Azar par la ponction ganglionnaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **52**, 1493—1496 (1936).
- ZIANDO et BERNARD: Sur la date de l'apparition des réactions sérologiques dans la Leishmaniose canine expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 1250—1252 (1935).
- GONZALEZ, S. et J. M. TOSCANA: Contribucion estudio del Kala-Azar en la provincia de Jaén. *Med. Pais. cálid.* **6**, 133—137 (1933).
- GUERRIECHIO: Osservazioni clinico-statistiche sulla leishmaniosi viscerale e cutanea in Lucanea. *Riforma med.* **51**, 626—630 (1935).
- GUPTA, DAS: The diagnosis of Kala-Azar by culture of the peripheral blood. *Indian med. Gaz.* **65**, 489—492 (1930).
- HU: The pathological Anatomie of human Kala-Azar with special reference to certain hitherto less well recognized changes. *Chin. med. J. Suppl.* **1**, 1—12 (1936).
- IGLESIAS, DEM: Leishmaniasis canina natural en Fregeneda (Salamanca). *Med. Pais. cálid.* **7**, 370—374 (1934).
- JEMMA, R.: La leishmaniosi dei bambini. *Riforma med.* **46**, 1939—1943 (1930).
- JORGE, R.: La Leishmaniose au Portugal. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **27**, 536 (1935).
- JOUNG and HERTIG: Kala-Azar transmission on experiments with Chinese sandflies (*Phlebotomus*). *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* **24**, 823—825 (1927).
- JUNG SUN, YAV, CHU and WU: Natural infection of *phl. chinensis* with flagellates morphologically, indistinguishable from those of *L. donovani*. *Chin. med. J.* **50**, 911—916 (1936).
- KASSIRSKY, J. A.: Die Methode der Knochenmarkspunktion bei tropischen Erkrankungen Mittelasiens. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 492—495 (1932).
- KHALIL, BEY M.: Les leishmaniós menses en Egypte. *Bull. Off. internat. Hyg. Publ.* **26**, 1386 (1934).

- KHALIL, BEY M.: A Discussion on leishmaniasis in Egypt. *J. Egypt. med. Assoc.* **18**, 203 (1935).
- KHAW, O.: Transmission of Kala-Azar to hamsters (*Cricetus griseus*) by the oral route. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 231—234 (1930).
- Transmission of Kala-Azar to hamsters by Feeding them with infected carcasses. *Nat. med. J. China* **17**, 599 (1931).
- KRISHNAN: A comparative study of susceptibility to infection with *L. donovani* in splenectomized and non-splenectomized mice. *Indian J. med. Res. Mem.* **25**, 109—112 (1932).
- Changes in Leucocyte picture in Kala-Azar after Adrenalin Injection and their significance. *Indian J. med. Res. Mem.* **25**, 1—20 (1932).
- PAI and BOSE: Changes in Certain Chemical Constituents of the blood in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **10**, 574—576 (1936).
- KUHN, P. H. u. HANS SCHMIDT: Neuere Erfahrungen mit Antimonpräparaten bei Tropenkrankheiten. *Vortr. Tagg dtsh. tropenmed. Ges. Hamburg* 1925.
- LEE, C. U. and C. F. CHU: Relativ value of Urea-stibamine and Neostibosan in the treatment of Kala-Azar. *China med. J.* **49**, 328 (1935).
- and H. L. CHUNG: A clinical study of early manifestations of Kala-Azar. *China med. J.* **49**, 1281—1300 (1935).
- LENFELD, J.: Contribution au diagnostic clinique de la leishmaniose canine spontanée. *Rév. gén. Méd. vét.* **42**, 1—11 (1933).
- LEPINE et F. BILFINGER: Recherche de la Leishmaniose viscérale chez les chiens de la fourrière d'Athènes. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **29**, 131—135 (1936).
- LÉSTOQUARD-DONATIEN: Etude des Leishmania du derme cutané. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **29**, 422—430 (1926).
- LORANDO: La ponction stercorale, méthode de choix pour la recherche des leishmanies. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s.* **53**, 8, 314—316 (1937).
- LOW: A series of Kala-Azar-cases treated by antimony derivatives. *J. State Med.* **35**, 10 (1928).
- An interesting case of Kala-Azar from the Point of view of Diagnosis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **23**, 305—308 (1929).
- LUTRARIO, A.: La leishmaniose en Italie. *Bull. mens Off. internat. Hyg. Publ.* **27**, 525 (1935).
- MACCIOTTA, G.: Quelques observations et considérations sur la leishmaniose infantile en Sardaigne. *Clin. pediatri.* **57**, 103 (1934).
- MALAMOS: Diagnostische Intracutanreaktionen bei den Leishmaniosen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 240—243 (1937).
- Versuche mit Leishmanien. I. Immunisierungsversuche von Hamstern mit Kulturen und Immunsereen. II. Der Einfluß der Kaninchenimmunsereen auf das Wachstum verschiedener Kulturen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 416—422 (1937).
- Versuche mit Leishmanien. III. Atypischer Verlauf einer Leishmania donovani-Infektion bei einer weißen Maus. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 642—644 (1937).
- Beiträge zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar. *Beitr. inn. Med.* **52**, 1—75 (1937).
- MARCHESI, F., F. CRAINZ e SCAPATICCI: Investigations on the seasonal variations of canine-leishmaniasis in Rome. *J. trop. Med.* **38**, 226—229 (1935).
- — — La leishmaniosi dei cani in Roma nella stagione estiva e autunnale. *Policlinico, sez. prat.* **1935**, 841.
- and R. SCAPATICCI: On certain serological tests used in the diagnosis of leishmaniasis in dogs. *J. trop. Med.* **38**, 225 (1935).
- MATHEWOSSJAN, SCH. T. u. A. T. ZATURJAN: Experimentelle Infektion des armenischen Hamsters *Cricetus migratorius* mit *L. donovani*. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **37**, 190—193 (1933).
- MAYER: Empfänglichkeit des europäischen Hamsters für Kala-Azar. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **30**, 347, 348 (1926).
- Neue Ergebnisse von Kultur- und Tierversuchen mit Leishmanien. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **33**, 94—97 (1929).
- Viscerale Leishmaniose in Brasilien nach Befunden von H. A. PENNA. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **39**, 128, 129 (1935).

- MAYER u. B. MALAMOS: Zur Differentialdiagnose von *Leishmania donovani* und *tropica* durch Plattenkulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 412 (1936).
- — Experimentelle Beiträge zur Leishmanioseforschung. Arch. f. Dermat. **174**, 225—250 (1936).
- u. E. G. NAUCK: Von einer medizinischen Studienreise nach Transkaukasien. Dtsch. med. Wschr. **1932**, 629.
- — Tropenmedizinische Forschungsreise nach Transkaukasien. Forschgn u. Fortschr. **9**, 131, 132 (1933).
- u. J. H. RAY: Züchtung und Differentialdiagnose verschiedener Leishmanien (Kala-Azar, Orientbeule und brasilianische Leishmaniose) auf festen Nährböden. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 277 (1928).
- McCLURE, R. B.: Some public health measures applied to Kala-Azar. China med. J. **48**, 659—662 (1934).
- MENON, ANNAMALAI and KRISHNASWAMI: The value of the aldehyde and stiburea tests in the diagnosis of Kala-Azar. J. trop. Med. **1936**, 92—95.
- METELKIN, A. J.: Zur Frage der diagnostischen Bedeutung von Keratitis und Konjunktivitis bei der Leishmaniose der Hunde. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 41—43 (1928).
- MO TEN SEI: The changes of blood in Kala-Azar. J. of orient. Med. **22**, 64 (1935).
- MORAGAS: Notas sobre el Kala-Azar en Barcelona. Med. iberica **4**, 318 (1933); oder Crón. méd. **37**, No 793.
- u. R. GRACIA: Über die Häufigkeit und die Besonderheiten einiger parasitärer Krankheiten in Spanien. Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 261—268 (1925).
- MORALES-GONZALEZ, J. L.: Note epidemiologica sobre el Kala-Azar en la provincia de Sevilla. Med. Pais. cálid. **7**, 19—25 (1934).
- MÜHLENS, P.: Ein Fall von Kala-Azar an Bord eines deutschen Schiffes. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1599.
- NAAB, J. P.: Ein hartnäckiger Fall von Kala-Azar. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1756—1758.
- NÁJERA, ANGULO: Las Leishmaniosis visceral y cutana y su importancia en España. Rev. méd. Barcelona **24**, 509—528 (1935).
- Sur les phlebotomes de l'Espagne.
- NAPIER, L. E.: An Analysis of the clinical Picture in Kala-Azar. Indian med. Gaz. **57**, 406—412, 446—451 (1922).
- Musings on the problem of the transmission of Kala-Azar. Calcutta med. J. **1923**.
- Kala-Azar (London). Oxford Univ. Press 1927.
- The transmission of Kala-Azar in India. Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Nanking **1**, 657—666 (1935).
- The Clinical Festing of Anti-Kala-Azar-Drugs and a new soluble Antimony Compound. Festschrift NOCHT, S. 368—376. 1937.
- NATTAN-LARRIER: Les leishmanioses autochtones en France et la lutte contre leur extension. Bull. Soc. Path. exot. Paris **24**, 477 (1931).
- Sur quelques formes des Leishmanias. Festschrift NOCHT, S. 377—385. 1937.
- et MLE. DUFOUR: Localisation de leishmanias dans les épithéliums des canaux biliaires normaux et cancéreux. C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 13 (1936).
- et GRIMARD: Les chiens de luxe contaminés dans le midi de la France peuvent-ils repandre la leishmaniose en dehors des foyers de la maladie? Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 270—276 (1925).
- — Une méthode de diagnostic de la leishmaniose viscerale. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1492—1489 (1933).
- — Culture des Leishmanias sur le milieu N. N. N. „mouillé“. Bull. Soc. Path. exot. Paris **27**, 656 (1934).
- — Etude comparative de trois procédés destinés au diagnostic serologique du Kala-Azar. Bull. Soc. Path. exot. Paris **7**, 658—665 (1935).
- — Les leishmania peuvent-elles se multiplier par schizogonie? C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 969 (1935).
- — Exist-ils des formes metacycliques dans les cultures de *L. donovani*? C. r. Soc. Biol. Paris II **122**, 993—996 (1936).
- — et GRIMARD-RICHARD: Le Diagnostic des infections leishmaniennes par la formol-Stibosan-reaction. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 492 (1934).

- NATTAN-LARRIER et GRIMARD-RICHARD: L'action de certains composés organiques d'Antimoine sur les serums leishmaniens. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 716—718 (1934).
- — — Diagnostic des infections leishmaniennes par l'acido-gelification du serum. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 920—922 (1934).
- NOUGUÉS et GRIMARD-RICHARD: Action de l'ultrafiltration des serums leishmaniens. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 585—587 (1934).
- NEUMANN, CH.-ZAHRA: Infantile Leishmaniasis in Malta. J. trop. Med. **33**, 318 (1930).
- A report on the treatment of infantile Kala-Azar. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **26**, 383—388 (1933).
- NICOLLE, CH.: La leishmaniose viscérale humaine en Tunisie. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **27**, 544 (1935).
- D'OELSnitz, M.: Les éléments diagnostiques du Kala-Azar méditerranéen. Presse méd. **1932**, 756.
- Les agents thérapeutiques du Kala-Azar méditerranéen. Presse méd. **1932**, 832.
- Diagnostic et Traitement du Kala-Azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte. Paris: Masson & Cie. 1933.
- Le Kala-Azar, met-il les sujets atteints en état d'anergie? Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 409, 410 (1934).
- Le Kala-Azar de l'enfant et de l'adulte. Acquisitions récentes du diagnostic clinique. Presse méd. **1936 II**, 28.
- et A. D. ROUGHÈSE: Valeur et sensibilité de la réaction de Chopra pour le diagnostic due Kala-Azar. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 548—553 (1934).
- OLMER, D. et J. OLMER: Quelques remarques sur le Kala-Azar autochtone de l'adulte. Marseille méd. **70**, 341—348 (1933).
- OLMER, J.: Kala-Azar de l'adulte. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **47**, 1506—1510 (1931).
- PAPANTONAKIS, Ev.: Observations on Leishmaniasis in the district of Canea (Crete). Ann. trop. Med. **29**, 191 (1935).
- Die Leishmaniosen in der Provinz Messinia (Peloponnes, Griechenland). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 141—146 (1936).
- PARROT, L., A. DONATIEN et LESTOQUARD: Sur le développement du parasite de la leishmaniose canine viscérale chez *Phlebotomus major* var. *pernicius* Newstead. Bull. Soc. Path. exot. Paris **23**, 724—726 (1930).
- — — Observations nouvelles sur le développement du parasite de la leishmaniose viscérale du chien chez un phlébotome (*Phl. perniciosus*). Arch. Inst. Pasteur Algérie **9**, 438—441 (1931).
- — — Notes et réflexions sur la biologie de *Phlebotomus perniciosus* Newstead en Algérie. Arch. Inst. Pasteur Algérie **11**, 183 (1933).
- PAWLOWSKI: Zur Entdeckung des Leishmaniaparasiten. Zbl. Bakter. **1931**.
- PHINOS, V. G.: Die Behandlung von Kala-Azar mit Neostibosan unter besonderer Berücksichtigung der Diagnosenstellung durch die Serumreaktion. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 515—521 (1932).
- Beitrag zur Diagnose der allgemeinen Leishmaniose. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 594—598 (1932).
- PIGONY: Reviviscence des lésions cutanées ou Ecthyma stibié au cours du traitement de la leishmaniose canine par le Antemoniaux. C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 105—108 (1938).
- PITTALUGA: Bloques parasitaris del sistema reticulo-endothelial en la leishmaniosis visceral. Progr. Clinica **35**, 350 (1927).
- Las especies españolas del géneros *Phlebotomus* y on importancia epidemiológica. Rev. chil. Hist. nat. **33**, 405 (1929).
- PRAN KUMAR GUHA: Studies on Kala-Azar. With special reference to the liver function before and after treatment with penta-valent antimony compounds (Urea-Stibamine). Calcutta med. J. **30**, 193—218 (1935).
- RAY, CH.: Intracutanreaktion zur Diagnose der experimentellen Leishmaniose (Kala-Azar, Orientbeule). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 369—376 (1928).
- Serologische Untersuchungen bei Leishmaniosen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, 598—602 (1929).
- RAYNAL, J. et P. LÉ GAC: Leishmaniose viscérale infantile et phlébotomes à Marseille. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 249—254 (1933).

- RIVERA, L.: Note sobre la leishmaniasis canina en Madrid. Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid **2**, 30 (1933).
- RIVERA-BRANDES, J.: La leishmaniasis canina en Madrid y sus relaciones con la endemia de Kala-Azar infantil. Med. Pais. cálid. **6**, 373—398 (1933).
- ROSSI: Sur la presence de phlebotomus perniciosus en Mácon. Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 282—284 (1935).
- RUBIO et P. HERRERO: Aportaciones al estudio del Kala-Azar infantil. Med. Pais. cálid. **8**, 338 (1935).
- SALA-GINABREDA, J. M.: El valor pronostico de la puncion del baso en el Kala-Azar. Rev. méd. Barcelona **17**, 205—218 (1932).
- SANGIORGI: Vielgestaltigkeit des Virus Donovanii. Münch. med. Wschr. **1937**, I 365, 366.
- SAVAGNONE, L.: Sul Kala-Azar viscerale degli adulti. Policlinico, sez. prat. **42**, 1527 (1935).
- SCHILLING, CL.: Ärztliche Beobachtungen gelegentlich einer Reise in Süditalien. Abh. Auslandskd. Hamb. Univ. **26**, 477—480 (1927).
- SCHMIDT: Die Entwicklung der Kala-Azar-Mittel. Festschrift NOCHT, S. 548—553. 1937.
- SCHRETZENMAYR, CHUE u. TSEN: Kala-Azar in bisher Kala-Azar-freien Gebieten. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **42**, 459—468 (1938).
- SCHWETZ: Synopsis des Phlebotomes actuellement connus au Congo Belge. Rev. zool. Bot. Africa **30**, 1 (1937).
- Notes éthologiques sur les phlébotomes du Bas-Congo. C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 1015 (1937).
- SERGEANT, EDM., ET. SERGEANT, L. PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD: Revue historique du problème de la transmission leishmanioses. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 224—248 (1933).
- SHORTT, H. E.: The life history of *L. donovani* in its Insect (*Phl. argentipes*, Ann. u. Brun.) and mammalian hosts. Trans. 7. Congr. far-east Assoc. trop. Med. **3**, 12 (1927).
- Notes on recent research in India on the transmission of Indian Kala-Azar. Proc. Assam Branch Brit. med. Assoc. **1930**.
- BARRAUD and CRAIGHEAD: *Conorhinus rubrofasciatus* de Geer and Indian Kala-Azar. Indian J. med. Res. **14**, 1 (1926).
- — — Note on a massive infection of buccal cavity of *phl. argent.* with *Herpetomonas donovani*. Indian J. med. Res. **14**, 329, 330 (1926).
- — — The occurrence in nature of *Phl. arg.* infected with a flagellate morphologically identical with *herpetomonas donov.* Indian J. med. Res. **14**, 521, 522 (1926).
- — — Note on the infectivity of the forms of *L. don.* found in *phl. argentipes*. Indian J. med. Res. **14**, 577—579 (1927).
- — — Transmission experiments in Indian Kala-Azar with *Phl. argentipes*. Indian J. med. Res. **14**, 589—600 (1927).
- — — and SWAMINATH: Further observation on the breeding of *phl. arg.* in Assam. Indian J. med. Res. **13**, 943—946 (1926).
- CAMPBELL and LAL CHIRAUJI: Transmission experiments with Hookworms. Indian J. med. Res. Mem. **25**, 73—79 (1932).
- CRAIGHEAD, SMITH and SWAMINATH: Infections of Hamsters (*Cric. gris.*) with *L. don.* by oral and conjunctival routes. Indian J. med. Res. **16**, 271—274 (1928).
- — — Further transmission experiments in Kala-Azar with *Phl. arg.* Indian J. med. Res. **16**, 271 (1928).
- — — — The infection of Hamsters with Kala-Azar by the oral route. Indian J. med. Res. **17**, 335—338 (1929).
- — — — *Phleb. arg.* caught in nature infected with *L. don.* Indian J. med. Res. **17**, 913, 914 (1930).
- — — — Preliminary transmission experiments in Indian Kala-Azar not involving the use of an intermediate vector. Indian J. med. Res. **17**, 915—920 (1930).
- — — and SWAMINATH: A brief résumé of recent Kala-Azar. Research with special reference to India. Indian J. med. Res. **16**, 221—238 (1928).
- SMITH and SWAMINATH: The breeding in nature of *phl. arg. ann.*, brun. Bull. entomol. Res. **21**, Part 3 (1930).
- — — Transmission experiments with *Phl. argent.* in relation to transmission of Kala-Azar. Ind. J. med. Res. **19**, 351, 352 (1931).

- SHORTT, H. E., SHMITH and SWAMINATH: Transmission experiments in Kala-Azar by contamination methods. *Indian J. med. Res. Mem.* **25**, 79—89 (1932).
- — — Miscellaneous experiments with *Phl. argent.* in relation to transmission of Kala-Azar. *Indian J. med. Res. Mem.* **25**, 90—102 (1932).
- — — The viability of *L. don.* outside the body of its mammalian host. *Indian J. med. Res. Mem.* **25**, 136—140 (1932).
- — — D'SILVA and SWAMINATH: *Leishmania don.* in human facies in Indian Kala-Azar. *Indian J. med. Res.* **17**, 644—646 (1929).
- — — D'SILVA and SWAMINATH: Notes on Dermal Leishmanoid. *Indian J. med. Res.* **16**, 1 (1928).
- — — Notes on Dermal Leishmanoid. *Indian J. med. Res.* **16**, 239—241 (1928).
- — — and SWAMINATH: The presence of *L. don.* in the nasal secretion of cases of Indian Kala-Azar. *Indian J. med. Res.* **1935**, 437—439.
- SINTON: Notes on some Indian Species of the genus *Phlebotomes*. *Indian J. med. Res.* **15**, 589—593 (1927).
- SMITH: The breeding of sandflies in nature and in the laboratory. *Trans. 7. Congr. far-east Assoc. trop. Med.* **3**, 12 (1927).
- — — and CH. LAL: Perianal ulceration complicating Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **69**, 509 (1934).
- — — MUCKERJEE and HALDER: Bionomics of *Phl. arg.*, Part II. *Indian J. med. Res.* **24**, 2 (1936).
- — — — The transmission of *L. don.* by the bite of the sandfly, *arg.* *Indian J. med. Res.* **24**, 313—316 (1936).
- SOFFIEW, M. S. u. F. I. SCHEWTSCHENKO: Untersuchungen zur Frage der Identität des Haut-Leishmanioseerzeugers und des Erregers der inneren Leishmaniose bei Hunden. *Arb. Inst. Mikrobiol. u. Hyg. Taschkent (russ.)* **1**, 150 (1934).
- SUDAN: Bericht über Sudan für 1933. *Trop. Dis. Bull.* **32**, Suppl., 92 (1935).
- SUNER: Notas sobre el Kala-Azar en Barcelona. *Med. iberica* **4**, III, 318—321 (1933).
- TARTAGLIA, P.: Le Kala-Azar en Yougoslavie. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **2**, 1371 (1934).
- THEODOR, O.: Observations on the hibernation of *phlebotomus papatasi*. *Bull. entomol. Res.* **25**, 459 (1934).
- THOMAS-STANTON, A.: La leishmaniose viscerale dans les colonies britanniques du bassin méditerranéen. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **27**, 519 (1935).
- VELU, H. E. EYRAUD et PETITDIDIER: Recherches sur la leishmaniose canine dans la région de Casablanca, et sur la valeur de la formol-gélification comme méthode de diagnostic. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 227 (1932).
- WENYON, C. M.: Kala-Azar and oriental sore: The problem of transmission. *Brit. med. J.* **1928**, 558.
- YEN, A. CH. and H. L. CHUNG: Cultivation of *Leishmania donovani* in media of embryonic chick tissues. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 1258 (1934).
- YOUNG: Kala-Azar in Assam. London 1924.
- ZIA, L. and C. E. FORKNER: Acute Agranulocytose — a previously and important complication — of Kala-Azar. *Trans. fareast Assoc. trop. Med. Nanking* **1**, 667 (1934).
- — — Acute Agranulocytosis of Kala-Azar. Negative effect of ureastibamine and Neostibosan on blood of normal rabbits. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 536—538 (1934).
- — — and C. T. TENG: Survival, growth and flagellation of *Leishmania donovani* in the presence of contamination of bacteria. *China med. J.* **49**, 304 (1935).
- ZOZAYA: Das Blutbild bei der experimentellen Hamsterleishmaniose. *Abh. Auslandskde Hamb. Univ.* **26**, Reihe D, Med. Bd. 2, Festschrift NOCHT (1927).

Weitere Arbeiten (älteren Datums) sind aufgeführt bei:

- MALAMOS: Beiträge zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar. *Erg. inn. Med.* **52**, 1—75 (1937).

III. Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie.

Von

RICHARD FLEISCHMANN - Berlin.

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	125
II. Die Goldpräparate	127
III. Resorption, Speicherung, Ausscheidung und einige pharmakologische Eigenschaften des Goldes	131
IV. Die Einwirkung des Goldes auf Tuberkelbacillen in vitro und auf das tuberkulös infizierte Tier	137
V. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Streptokokkeninfektion durch Goldpräparate	142
VI. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Pneumokokkeninfektion durch Goldpräparate	144
VII. Ergebnisse bei anderen bakteriellen Infektionen (Typhus, Rotlauf, Milzbrand, Pasteurellainfektion, Infektarthritis, Staphylokokkeninfektion)	147
VIII. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Spirochäteninfektionen durch Goldpräparate (Lues-, Recurrens-, Hühner- und andere Spirochäten)	149
IX. Weitere chemotherapeutische Versuche (Sodoku, WEILsche Krankheit, Nagana, Opisthorchisinfektion, Poliomyelitis, Bornainfektion, Carcinom)	159
X. Wirkungsmechanismus des Goldes	160
XI. Über die Goldtherapie und die Nebenwirkungen des Goldes	172
Literatur	184

I. Einleitung.

Die therapeutische Anwendung des Goldes hat sich in den letzten 15 Jahren mehr und mehr erweitert. Zu den alten schon klassisch gewordenen Anwendungsgebieten Tuberkulose und Lupus erythematodes sind neue hinzugekommen. Grundlegende experimentelle Arbeiten, besonders chemotherapeutische Versuche, sind gerade in den letzten Jahren durchgeführt worden. Neue Präparate wurden erfunden. Die gefürchteten Nebenwirkungen des Goldes, die auch heute noch als Hindernis seiner allgemeineren Verwendung entgegenstehen, lernte man ebenso wie die zu ihrer Bekämpfung erforderlichen Maßnahmen besser kennen. Bei der Bedeutung des Goldes als Arzneimittel erscheint es daher gerechtfertigt, eine kurze Übersicht über die Grundlagen der modernen Goldtherapie zu geben, auch wenn schon ausgezeichnete zusammenfassende Veröffentlichungen vorliegen (FELDT, FISCHL und SCHLOSSBERGER, SCHLOSSMANN, LEITNER, LEBEUF und MOLLARD sowie HINAULT und MOLLARD u. a.). Dabei

soll nicht nur auf neue, zum Teil überraschende Ergebnisse, sondern auch auf die Lücken hingewiesen werden, die auf experimentellem Gebiet noch zu schließen sind.

Zunächst muß man sich aber stets vor Augen halten, daß die Verwendung des Goldes als Heilmittel schon uralte ist. Nach PLINIUS kannten schon die römischen Ärzte die therapeutische Wirkung des Goldes, und in der alten indischen und chinesischen Medizin spielte es besonders als Tonicum eine hervorragende Rolle. Auch die persischen und arabischen Ärzte schätzten das Gold hauptsächlich als Herztonicum (AVICENNA 980—1037). Im Mittelalter brachten die abendländischen Ärzte und Alchemisten dem Metall großes Interesse entgegen. Für sie war der „Stein der Weisen“ nicht nur ein Mittel zur Umwandlung der unedlen Metalle in Gold, sondern bedeutete auch die Herstellung des „Lebenselixiers“. Gerade bei den bekanntesten Alchemisten stand dieses Ziel im Vordergrund. Es ist schon merkwürdig, wenn man sich die modernen experimentellen und klinischen Erfahrungen vergegenwärtigt, daß bereits ROGER BACON (1214 bis 1291) vom Gold eine therapeutische Wirkung erhoffte, PARACELSDUS (1493 bis 1541) das Gold zur Behandlung infektiöser Erkrankungen, besonders von syphilitischen und leprösen Geschwüren, empfahl und ALBERTUS MAGNUS (1193 bis 1280), ARNALDUS VON VILLANOVA (1235—1312) und REYMONDUS LULLUS (1235—1315), die alle überzeugte Anhänger der Wunderkraft des „Steins der Weisen“ waren, Rezepte zur Herstellung des „Aurum solubile“ ausgearbeitet haben. BACON gewann sein Goldpräparat „Aurum potabile“ durch Lösen des Goldes in Königswasser und Neutralisation der so erhaltenen Lösung mit Kalk. Auch JOHANNES CUBA und LONICERUS kannten das Gold als Mittel zur Bekämpfung der Lepra und anderer Infektionskrankheiten. Später empfahlen PITCAIRNE (1652—1713) in Leyden und HOFFMANN (1660—1742) in Halle das Gold, letzterer in Kombination mit Quecksilber und Antimon, zur Behandlung der Syphilis.

In besonderem Maße wurde die Goldtherapie durch den französischen Arzt CHESTIEN (1758—1814) in Montpellier gefördert. 1811 veröffentlichte er über „ein neues Mittel in der Behandlung der venerischen und lymphatischen Krankheiten“. Er behandelte Syphilis und Tuberkulose mit Goldchlorid, Goldnatriumchlorid und Goldeyanid. Auch MITCHILL in Amerika und NIEL, LALLEMAND, LEGRAND sowie CULLERIER in Frankreich, GOZIO in Italien und JOH. WENDT in Deutschland wandten etwa zur selben Zeit Gold an. Dann geriet aber die Goldbehandlung immer mehr in Vergessenheit.

Im Jahre 1890 berichtete ROBERT KOCH auf dem X. Internationalen medizinischen Kongreß über seine Beobachtungen, wonach von allen von ihm geprüften Stoffen die Goldverbindungen, insbesondere Goldeyanide, bei Desinfektionsversuchen im Reagensglase die stärkste entwicklungshemmende Wirkung auf Tuberkelbacillen zeigten, und zwar noch in einer Verdünnung von 1:2000000. Wenn auch die von ROBERT KOCH durchgeführten tierexperimentellen Versuche negativ verliefen, *so bedeutet doch diese Mitteilung den Ausgangspunkt der modernen Goldtherapie*, denn der Bericht von KOCH veranlaßte SPIESS und FELDT (1) sowie BRUCK und GLÜCK, das Gold in experimentellen und klinischen Versuchen zu erproben, und ihre 1913 veröffentlichten Ergebnisse bewogen weitere Forscher, wie BETTMANN, JUNKER, PEKÁNOVICH, HAUCK, MAYER, RUETE und v. POÓR, das Goldkaliumcyanid bei der Lungentuberkulose

und Hauttuberkulose anzuwenden und darüber noch im selben Jahre zu berichten. Damit hat das Gold wieder seinen Einzug in die moderne Therapie gehalten.

II. Die Goldpräparate.

Anorganische Goldverbindungen.

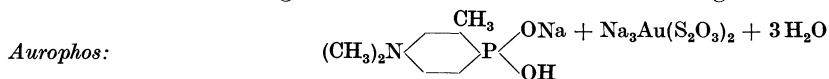
Früher wurde das Gold vorwiegend als metallisches Gold in mehr oder weniger feiner Verteilung, zum Teil auch als kolloidales Gold und in Form der anorganischen Goldsalze verwendet wie Goldchlorid: AuCl_3 , das in wäßriger Lösung ein Hydrat bildet, welches sich wie eine Säure verhält; Goldnatriumchlorid: NaAuCl_4 , das mit $2 \text{H}_2\text{O}$ kristallisiert, und das Goldcyanid: AuCN . Bei den späteren experimentellen und klinischen Versuchen wurde in erster Linie das Kaliumgoldcyanid: $\text{KAu}(\text{CN})_2$ angewandt. Weitere anorganische Goldsalze, die aber kaum eine klinische Verwendung fanden, sind Kaliumauricyanid: $\text{KAu}(\text{CN})_4$, Goldtricyanid: $\text{Au}(\text{CN})_3$, Goldkaliumchlorid: KAuCl_4 , Goldkaliumbromid: KAuBr_4 . Kolloidale Zubereitungen des Goldes, die auch klinisch angewandt wurden, sind das Auroprotasin, Kolloidale Gold-Heyden und Gold-Diasporal.

Eine wichtige Rolle in der Goldtherapie spielte das Natriumgoldthiosulfat: $\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2$. Diese Verbindung fand ab 1924 als Sanocrysin und unter anderen Namen, wie z. B. Crisalbine, Sanochrisine, Thiocrysin, in den Kliniken der ganzen Welt eine ausgedehnte Verwendung, so daß mit ihr ein großer Teil der Erfahrungen in der Goldbehandlung gesammelt worden ist. Die Verbindung wurde schon im Jahre 1845 von FORDOS und GÉLIS hergestellt.

Organische Doppelsalze.

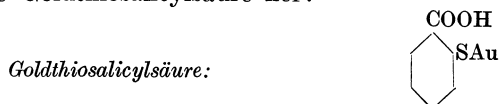
Während BRUCK und GLÜCK, wie schon erwähnt, ihre klinischen Versuche mit Goldkaliumcyanid durchführten, verwandten SPIESS und FELDT 1913 in ihren ersten experimentellen und klinischen Versuchen zur Behandlung der Tuberkulose das Aurocantan mit einem Goldgehalt von 39%, das aus Aurocyanid und einem Kondensationsprodukt von Cantharidin mit Äthylendiamin besteht.

Im Jahre 1925 findet das Aurophos, eine Anlagerungsverbindung von 2-Methyl-4-dimethylaminophenyl-1-phosphinigsäurem Natrium und Goldnatriumthiosulfat, mit einem Goldgehalt von 25% klinische Anwendung.



Organische Goldthioverbindungen.

Von größter Bedeutung für die Entwicklung der Goldtherapie war die Einführung von organischen Goldthioverbindungen in die Therapie durch FELDT. Streng genommen handelt es sich jedoch nicht um organische Goldverbindungen, denn das Gold ist nicht an Kohlenstoff gebunden, sondern an Schwefel, und zwar ersetzt es den Wasserstoff einer Sulphydrylgruppe. Schon 1915 stellte FELDT die Goldthiosalicylsäure her:



um dann 1917 ein Derivat derselben, das Natriumsalz der 2-Goldthio-4-aminobenzol-1-carbonsäure, mit einem Goldgehalt von 51% als Krysolgan in die Therapie einzuführen.



Nach diesem Verbindungstyp RSAu sind alle späteren sog. organischen Goldthioverbindungen hergestellt.

Derartige Verbindungen wurden erstmals von ZEISE im Jahre 1833 in Form des Goldäthylmerkaptids: $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SAu}$ dargestellt. HERRMANN synthetisierte 1905 als weitere Goldthioverbindung das Auroisoamylmerkaptid und das Aurodibenzylmerkaptid.

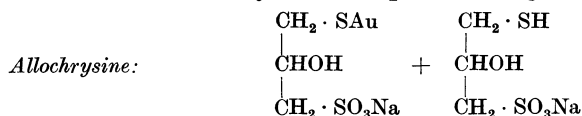
Ab 1924 findet das Triphal, das Natriumsalz der 2-Goldthiobenzimidazol-4-karbonsäure, mit einem Goldgehalt von 44—47% Eingang in die Therapie.



1926 berichtet FELDT über experimentelle Ergebnisse mit verschiedenen Goldthioverbindungen, von denen das Solganal die beste Wirkung zeigte. Solganal ist das Dinatriumsalz der 2-Goldthio-4-sulfo-methylaminobenzol-1-sulfonsäure, mit einem Goldgehalt von 36,5%.

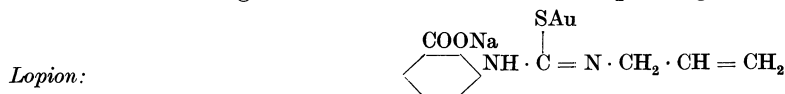


Ein Jahr später veröffentlichen LUMIÈRE und PERRIN über eine Verbindung, die aus dem Natriumsalz der Goldthiopropansulfonsäure und dem Natriumsalz der Thiopropion- α -sulfonsäure, mit einem Goldgehalt von etwa 50%, besteht und als Allochrysin therapeutisch angewandt wird.



Das Calciumsalz der Aurothiopropansulfonsäure in öliger Suspension findet neuerdings als Oleochrysin Verwendung.

1929 wird das Lopion, das Natriumsalz der 3-Allylgoldthioharnstoff-1-benzoesäure, mit einem Goldgehalt von 43,5%, in die Therapie eingeführt.



VON FELDT, SCHOELLER, BORWARDT und ALLARDT wurde inzwischen eine neue Goldthioverbindung entwickelt, die Goldthioglucose, mit einem Goldgehalt von 50%, die als Solganal B in Handel kam und heute in Form der öligen Suspension als Solganal B oleosum in der Therapie eine große Rolle spielt.

das Gold zu den SS-Gruppen der höhermolekularen Keratinhydrolysate eine starke Affinität entfaltet. Ein solches Gold-SS(Disulfid)-Keratinat, mit einem Goldgehalt von 14%, ist das Auro-Detoxin (Typ 70), über das ab 1935 wiederholt in der Literatur berichtet wurde. Diese Verbindung entspricht nicht mehr dem Typ R. SAu, da das Gold an eine SS-Gruppe gebunden ist. Auch bei den Gold-SS-Keratinaten ist, wie bei den SH-Verbindungen, das Gold durch keine der üblichen analytischen Reaktionen nachzuweisen oder abzuspalten.

Der große Fortschritt, der durch die Herstellung der Goldkeratinate erreicht worden ist, besteht erstens in der außerordentlich starken Entgiftung des Goldes durch die Keratinatkomponente und zweitens, wie später noch ausführlicher gezeigt wird, in der vorzüglichen chemotherapeutischen Wirksamkeit des Goldes in dieser Bindungsform. In der folgenden Tabelle ist die Verträglichkeit der wichtigsten Goldpräparate bei subcutaner und intravenöser Injektion zusammengestellt.

Tabelle 1.

Dosis tolerata in g pro kg Maus
(FELDT, SCHLOSSBERGER und MENK,
COLLIER).

Präparat	Dos. tol. subcutan	Dos. tol. intravenös
Krysolgan	0,125	0,04
Aurophos	0,16	0,16
Sanocrysin	0,16	0,1
Triphal	0,30	0,06
Solganal	0,50	0,5
Lopion	0,60	0,65
Solganal B	1,25	1,00
Auro-Detoxin . .	3,30	2,5—3,3

Tabelle 2.

Dosis tolerata in g pro kg Kaninchen
(SCHLOSSBERGER und FISCHL, COLLIER).

Präparat	Injektion	Dos. tol.
Kolloidales Gold .	intravenös	0,002
Goldchlorid . . .	„	0,002
Aurocantan . . .	„	0,002
Krysolgan	„	0,02
Sanocrysin	„	0,05
Aurophos	„	0,05
Triphal	„	0,05
Solganal	„	0,25
Lopion	„	0,33
Solganal B	subcutan	2,0
Auro-Detoxin . .	intravenös	1,0
	subcutan	3,0

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Verträglichkeit der verschiedenen Goldpräparate mehr und mehr gesteigert wurde und im Auro-Detoxin ihren Höhepunkt erreicht. Das Gold ist in den Goldkeratinaten maximal entgiftet. Von der Maus wird das Auro-Detoxin in einer Dosis von 1 cem der Verdünnung 1 : 10 vertragen, vom Keratinat ebenfalls 1 cem der Verdünnung 1 : 10, also in derselben Dosis wie die organische Komponente. Die Toxizität des Goldes kommt im Tierversuch bei den Goldkeratinaten überhaupt nicht zur Geltung. Die ausgezeichnete Verträglichkeit der Goldkeratinate auch beim Menschen geht aus einem Bericht von WARSTADT hervor, der einigen Patienten bis zu 50 g Auro-Detoxin in Dosen von 1 g, mitunter auch 2 g verabreichte, ohne daß trotz der außerordentlich großen Menge ernste Nebenwirkungen auftraten.

Einige der genannten Goldpräparate werden heute nicht mehr angewandt, trotzdem wurden sie hier aufgezählt, weil ein großer Teil der klinischen Erfahrungen mit ihnen gesammelt wurde. Am meisten fanden wohl Solganal B und Sanocrysin Eingang in die Klinik. In neuester Zeit beginnt auch das Auro-Detoxin in Vordergrund zu treten.

Hinsichtlich der Bildung von Goldionen steht das Goldnatriumthiosulfat zwischen den Goldhalogeniden und dem Goldkaliumcyanid bzw. den organischen Goldthioverbindungen. Genaue Untersuchungen über die Goldionendissoziation

der organischen Goldthioverbindungen liegen noch nicht vor. Auch wäre die Untersuchung des Abbaues bzw. der Umwandlung, welche die Goldpräparate im Organismus erfahren, sehr erwünscht. Über die Abspaltbarkeit des Goldes durch Reduktionsmittel aus den organischen Goldthioverbindungen wurde bisher nur von HAHN und von ISSEKUTZ und Mitarbeitern veröffentlicht.

III. Resorption, Speicherung, Ausscheidung und einige pharmakologische Eigenschaften des Goldes.

Über die Resorption, Speicherung und Ausscheidung des Goldes wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Nach HANSBORG sind schon 10 Minuten nach der Injektion etwa 40% des intravenös eingespritzten Sanocrysin aus der Blutbahn verschwunden und nach 24 Stunden ist nur noch ein kleiner Teil im Blut vorhanden. Auch LUMIÈRE und JULLIARD fanden, daß nach 24 Stunden der größte Teil des injizierten Goldes (Allochrysin) nicht mehr nachzuweisen ist, daß jedoch ganz kleine Goldmengen 5—7 Tage lang noch im Blutstrom kreisen. Auch DE WITT und Mitarbeiter fanden nach Injektion von Aurocantan, Auro- und Auricyanid sowohl nach intravenöser als auch nach subcutaner Injektion nach 24 Stunden nur noch Spuren Gold im Blut. *Bei intravenöser Injektion von Goldsalzen verschwindet der größte Teil des Goldes in kurzer Zeit aus der Blutbahn.* Spuren von Gold können allerdings im Blute noch lange nachgewiesen werden (HANSBORG).

Wenn man von den Goldhalogeniden, die bei intramuskulärer Injektion mit dem Eiweiß Ausfällungen geben, im Gegensatz zu den Goldeyaniden, Goldnatriumthiosulfat und den organischen Goldthioverbindungen, die gegenüber Eiweiß ziemlich indifferent sind, und auch von den in Wasser unlöslichen Goldpräparaten, wie Myoral, Lipaurol und Goldsulfid, absieht, *so verhalten sich die Goldverbindungen in wäßriger Lösung bei subcutaner bzw. intramuskulärer Injektion prinzipiell ebenso wie bei intravenöser, nur daß die Resorption etwas verzögert ist.*

Bei intramuskulärer Verabreichung von in Wasser schwerlöslichen Goldverbindungen blieben 11—56% des injizierten Goldes an der Injektionsstelle deponiert. Bei intramuskulärer Injektion von kolloidalem Goldsulfid verblieben 21—83% des verabreichten Goldes an der Injektionsstelle, dabei wurden auch schon von sehr verdünnten Lösungen des kolloidalen Goldsulfids ziemlich starke lokale Reizungen, zum Teil sogar Nekrosen und Abscesse, verursacht (PICON)

Eine wäßrige Goldsalzlösung ist bei intramuskulärer bzw. intraglutealer Injektion nach 8 Stunden in der Glutaealmuskulatur röntgenologisch nicht mehr festzustellen. Dagegen fanden HEUCK und VONKENNEL, daß Gold bei intramuskulärer Verabreichung von in Öl suspendierten Goldverbindungen nach 2—3 Tagen deutlich, am 5. Tag noch in Spuren röntgenologisch nachweisbar ist. Bei der Verabreichung von öligen Suspensionen (Solganal B oleosum) nehmen die Histiocyten das Metallsalz auf. Es wird zunächst in den Uferzellen der Lymphknoten gespeichert und gelangt dann von dort aus in das Blut (SCHRÖDER). *Es findet also durch die Aufschwemmung des Goldpräparates in Öl eine wesentliche Verzögerung der Resorption statt,* ein Befund, der namentlich in klinischer Hinsicht von Bedeutung ist. Die Aufnahme des Goldes aus öligen Goldpräparaten durch die Histiocyten wurde auch von LEVADITI und Mitarbeitern bestätigt.

Bei *peroraler* Verabreichung wird das Gold nur in geringem Maße resorbiert. Zweifellos sind hier zwischen den einzelnen Präparaten erhebliche Unterschiede vorhanden. Während beispielsweise bei Verabfolgung von Goldchlorid keine nennenswerte Resorption des Goldes stattfindet (ORESTANO), wurde bei Verabreichung von Goldnatriumthiosulfat und Solganal eine teilweise Resorption nachgewiesen. Eingehendere Untersuchungen über andere Präparate stehen noch aus.

Ein Teil des resorbierten Goldes wird sehr rasch ausgeschieden. Schon nach 30 Minuten wurde nach intravenöser Injektion von Goldnatriumthiosulfat im Urin Gold gefunden, und in den nächsten 24 Stunden, hauptsächlich in den ersten Stunden, ist die Ausscheidung durch den Harn sehr intensiv (McCLUSKEY und EICHELBERGER). COQUOIN fand sogar schon nach 10 Minuten Gold im Urin nach intravenöser Verabreichung von Sanocrysin. Nach McCLUSKEY und EICHELBERGER wurden nach Sanocrysininjektionen innerhalb eines Monats etwa 60% des injizierten Goldes mit dem Harn und 3—5% mit den Faeces, nach FRANDSEN bei mit Sanocrysin behandelten Menschen 27% durch die Niere und 5% durch den Darm ausgeschieden. TAGLIABUE stellte ebenfalls bei mit Sanocrysin behandelten Patienten insgesamt 35% des injizierten Goldes, und zwar 30% im Urin und 5% in den Faeces fest. Nach LOMHOLT wird das Gold zu etwa $\frac{2}{3}$ mit dem Harn und zu etwa $\frac{1}{3}$ mit den Faeces ausgeschieden.

Die größte Menge des Goldes wird also durch die Nieren ausgeschieden und nur eine relativ kleine durch den Darm. Hierbei scheint zum Teil die Ausscheidung unmittelbar durch die Darmschleimhaut, teilweise auch mit der Galle zu erfolgen. Auch im Sputum und Schweiß finden sich Spuren von Gold.

Wenn auch in den ersten Tagen nach der Injektion die Ausscheidung des Goldes am intensivsten erfolgt, *so sind sowohl im Urin als auch in den Faeces noch sehr lange Spuren von Gold nachzuweisen*, so daß die Gesamtausscheidung des Goldes, soweit sie überhaupt eintritt, eine außerordentlich langsame ist.

HANSBOG stellte bei einem Kranken fest, der 1 g Sanocrysin erhalten hatte, daß er noch nach 45 Tagen Gold ausschied, und Spuren von Gold wurden von HANSBOG noch nach Jahren sowohl im Harn als auch in den Faeces gefunden, so z. B. noch nach zwei Jahren nach Abschluß einer Goldbehandlung 0,7 mg Gold im Tagesharn. Für die langsame Ausscheidung des deponierten Goldes spricht auch der Befund von LEITNER (1), der bei einem Kaninchen, das bereits 8 Monate vor der Sektion kein Gold mehr erhielt, einen hohen Goldgehalt verschiedener Organe feststellen konnte. Die Ausscheidung des Goldes innerhalb der ersten Tage bewegt sich in weiten Grenzen, nach DÖLKEN etwa zwischen 18 und 80% innerhalb 21 Tagen. McCLUSKEY und EICHELBERGER fanden beim mit Sanocrysin behandelten Menschen innerhalb 100—130 Tagen 45% des injizierten Goldes im Urin wieder.

Die gespeicherte Menge schwankt demgemäß ebenfalls sehr stark. HENIUS und WEILER gaben für Lopion 40—50% und für Solganal 10—18% an. Bei Sanocrysin wurde wiederholt eine Speicherung von 40—60% festgestellt. Bei einer mit Solganal B behandelten Patientin fand HALBERKANN, daß 20% der injizierten Goldmenge im Organismus zurückgehalten wurden.

Sicherlich sind zwischen den einzelnen Goldverbindungen bezüglich ihrer Retention Unterschiede vorhanden, grundsätzlich verhalten sie sich aber gleichartig. Sowohl in experimentellen Versuchen als auch an klinischem Material

wurde mit den verschiedensten Methoden festgestellt, daß die hauptsächlichste Speicherung des Goldes im Organismus durch Nieren, Leber und Milz erfolgt. Gegenüber diesen ist die Speicherung in den übrigen Organen viel geringer. Nach den spektrographischen Goldbestimmungen von PINA DE RUBIES ist bei Meerschweinchen der Goldgehalt in Lunge, Galle, Knochen, Nebennieren, Pankreas und Herz um eine zehner Potenz geringer als der von Leber, Nieren und Milz; in Haut, Hoden, Muskeln, Magen und Darm waren nur Spuren nachzuweisen. Ebenfalls mit der modernen spektrographischen Methode wurde von GERLACH, RUTHARD und PRÜSENER die bevorzugte Speicherung des Goldes in Nieren, Leber und Milz nachgewiesen. Desgleichen haben POLICARD, DUFOURT, ANSTETT und PETEY spektrographisch bei nach Sanocrysin- und Solganal B-Behandlung gestorbenen Tuberkulösen und bei mit Crisalbine behandelten tuberkulösen Meerschweinchen eine Speicherung des Goldes hauptsächlich in Leber, Nieren und Nebennieren festgestellt. Hinsichtlich der Speicherung des Goldes in Leber und Nieren liegt nicht immer die gleiche zahlenmäßige Beziehung vor. Oft wird sowohl im Tierexperiment als auch bei ad exitum gekommenen Patienten der höchste Goldgehalt in den Nieren, mitunter aber auch in der Leber gefunden. Dieser Befund ist nicht verwunderlich, wenn man berücksichtigt, daß die Leber das größte drüsige Organ mit einem Reichtum stark speichernder reticuloendothelialer (KUPFFERSche Sternzellen) und Parenchymzellen ist [BRAHN und WEILER, LEITNER (1)] und die Nieren das hauptsächlichste Ausscheidungsorgan für Gold sind. Zwischen den einzelnen Präparaten sind bezüglich der Speicherung offenbar erhebliche Unterschiede vorhanden (DÖLLKEN, BRAHN und WEILER). LEULIER und TAYRE-FICOT fanden das Gold nach einmaliger intramuskulärer Injektion von Solganal vorwiegend in der Leber, von Myochrisine vorwiegend in der Niere gespeichert. Im besonderen Maße scheint das Gold des Sanocrysin in den Nieren gespeichert zu werden. Die Deponierung des Goldes ist aber auch individuell bedingt [LEITNER (1)].

Ein wesentlicher Unterschied bezüglich der Goldspeicherung ist zwischen dem kranken und dem gesunden Organismus festzustellen, auf den später noch näher eingegangen wird. Aus der Tatsache, daß Leber, Nieren und Milz die wesentlichsten Speicherungsorte für Gold sind, geht schon hervor, daß an der Speicherung des Goldes die reticuloendothelialen Zellen beteiligt sind. Aber auch in den Zellen des Parenchyms findet eine Goldablagerung statt, die beim gesunden Tier sogar am stärksten sein kann. Wie schon früher SCHULEMANN, VOIGT, HENRIQUES und OKKELS sowie neuerdings KOPPENHÖFER feststellen konnten, findet jedoch bei Verabreichung von kolloidalem Gold die Speicherung ausschließlich im reticuloendothelialen System statt.

VON JANCÓS untersuchte die Speicherung des kolloidalen Goldes durch die KUPFFERSchen Sternzellen: Die Speicherung vollzieht sich in zwei Phasen, zuerst erfolgt eine Adsorption und Anreicherung des Kolloides an der Oberfläche der KUPFFERSchen Zellen, hernach eine vacuoläre Speicherung des an der Oberfläche haftenden Goldes im Innern der Zellen. Injiziert man einer gesunden Maus kolloidales Gold, so sieht man in der Leber wie auch in der Milz schon nach 20 Minuten ein sehr intensives Speicherbild. Die Speicherung des kolloidalen Goldes im reticuloendothelialen System erfolgt also außerordentlich rasch.

Bei den anorganischen Salzen tritt dagegen die Speicherung im Parenchym in Vordergrund (KOPPENHÖFER). Bei den organischen Goldthioverbindungen erfolgt

die Retention zum Teil im Parenchym, zum Teil in den reticuloendothelialen Zellen. Bemerkenswert ist hier die Speicherung im Knochenmark [OREESTANO KOPPENHÖFER, LEITNER (1)]. Wichtig ist auch der Nachweis des Goldes im Liquor cerebrospinalis (TAGLIABUE, LEBEUF und HINAULT, HEUCK und VONKENNEL), geht doch daraus hervor, daß das Gold auch in das Nervensystem einzudringen vermag.

Außerordentlich bedeutungsvoll erscheint die Feststellung verschiedener Autoren, daß eine wesentliche Verschiebung der Goldverteilung beim infizierten Organismus gegenüber dem normalen eintritt. *Beim kranken Organismus findet eine elektive Speicherung des Goldes im reticuloendothelialen System statt, während die Speicherung in den Parenchymzellen ganz in Hintergrund tritt.* Die Speicherung z. B. der KUFFERSchen Sternzellen und der Reticulumzellen in der Milz der infizierten Tiere ist erheblich größer, und zwar ist sie nicht nur räumlich ausgedehnter, sondern auch in den einzelnen Zellen stärker. Die Speicherung des Goldes scheint jedoch beim tuberkulösen Kaninchen nicht ganz so ausschließlich im reticuloendothelialen System zu erfolgen, wie sie von SIEGMUND und KOPPENHÖFER beobachtet wurde, denn LEITNER (1), der sehr sorgfältig durchgeführte Versuche am tuberkulosekranken Kaninchen vorgenommen hat, findet das Gold auch teilweise in den Parenchymzellen verankert. Bei tuberkulösen Tieren ist die Speicherung des Goldes in der Lunge von besonderem Interesse. Nach HANSBORG sowie MADSEN und MØRCH ist diese in den tuberkulösen Lungen größer als in den gesunden. ARLOING und Mitarbeiter stellten fest, daß beim tuberkulösen Meerschweinchen nach Verabreichung von Sanocrysin mehr Gold in der Leber und den Lungen als beim gesunden gespeichert wird, und zwar um so mehr, je ausgebreiteter die tuberkulösen Veränderungen sind. Auch HENIUS und WEILER finden einen höheren Goldgehalt (Solganal) in der Lunge des kranken Tieres als in der des gesunden, wie überhaupt die aufgespeicherte Goldmenge (Lopion und Solganal) im kranken Organismus meist höher gefunden wird als im normalen. Das verkäste Gewebe ist jedoch immer frei von Gold [GERLACH, LEITNER (1)]. Es findet sich dagegen vorwiegend in den Zellen der circumfokalen Entzündung und besonders in den Epitheloidzellen der Tuberkelknötchen, die sich bekanntlich aus den Histiocyten bilden, also mesenchymalen Ursprungs sind (KOPPENHÖFER, LEITNER). GERLACH konnte zwar einen höheren Goldgehalt der erkrankten Lunge nicht nachweisen, dagegen fand er in den Gewebsteilen, in denen eine Verkalkung stattfand, mehrfach überraschend hohe Goldmengen.

Was die Form betrifft, in der das Gold gespeichert wird, so stellten schon KORTEWEG, WATERMANN und WINKLER PRINS jr. fest, daß bei Verabreichung von Sanocrysin das Gold als *Goldsulfid* in den Organen gespeichert wird. Das gelbe Pigment, das sich hauptsächlich in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und in den Epithelzellen der Tubuli contorti I der Nieren sowie in den Leberzellen abgelagert hat, erwies sich als Goldsulfid. In der Hornhaut fand sich in bestimmten Zellen auch noch *metallisches Gold* als blauschwarzes Pigment. Später fand TIMM mit dem von ihm entwickelten histochemischen ultramikroskopischen Goldnachweis ebenfalls nach Verabreichung von Sanocrysin Goldsulfidablagerungen in den Organen. Das kolloidale Gold wird dagegen als elementares Gold deponiert. Was die übrigen Goldpräparate betrifft, so wird nach SIEGMUND und KOPPENHÖFER das Natriumgoldchlorid und Kaliumauro-

cyanid (ebenso wie Kolloidales Gold Heyden, Auroprotasin und Gold-Diasporal) als metallisches Gold gespeichert. Bei den organischen Goldthioverbindungen Krysolgan, Lopion, Solganal und Auro-Detoxin findet die Ablagerung als Goldsulfid, beim Solganal B dagegen als metallisches Gold statt. In den Tubuli contorti I waren auch Goldeiweißverbindungen abgelagert. Untersuchungen über Resorption, Speicherung und Ausscheidung des Goldes wurden auch von folgenden Autoren durchgeführt: HEUBNER, SARVONAT, KEIDING, CHRISTELLER, BORCHARDT, LANGMEAD und ELLIOT, MØLLGAARD, KUROSU, GALLINAL, DUHAMEL und THIEULIN, v. ISSEKUTZ und Mitarbeiter.

Im Hinblick auf die Goldbestimmungen der älteren Untersuchungen ist zu bemerken, daß die angewandten Bestimmungsmethoden zum Teil unzulänglich waren. Als brauchbarster histochemischer Nachweis des Goldes kann das ultramikroskopische Verfahren von TIMM gelten, das aber nur eine qualitative Bestimmung der Lokalisation des abgelagerten Goldes ermöglicht; für die quantitative Bestimmung des Goldes in den einzelnen Gewebsteilen liefert die von WA. und WE. GERLACH (s. GERLACH, RUTHARDT und PRÜSENER) ausgearbeitete spektrographische Analyse im Hochfrequenzfunken wohl die besten Ergebnisse.

Bei der *akuten Vergiftung* mit Goldsalzen gehen die Tiere an einer *zentralen Atmungs- und Vasomotorenlähmung* zugrunde. Bei *chronischer Vergiftung* kommt es dagegen zu einer *Schädigung der Ausscheidungsorgane*, im besonderen Maße der Nieren, so daß im allgemeinen der Tod als Folge einer *Niereninsuffizienz* erfolgt.

Von den pharmakologischen Eigenschaften des Goldes ist die *Blutdrucksenkung*, die bei intravenöser Injektion verschiedener Goldverbindungen auftritt, bemerkenswert. Sie ist am stärksten ausgeprägt beim Goldnatriumchlorid, schwächer bei den organischen Goldverbindungen Krysolgan und Solganal. Die Blutdrucksenkung wird durch verschiedene Faktoren bedingt: lähmende Wirkung des Goldes auf das Vasomotorenzentrum und die Capillaren. v. ISSEKUTZ und MÉHES führen diese Blutdrucksenkung aber mehr auf eine Dilatation des Herzens und Sinken des Pulsvolumens als auf die mäßige Blutgefäß-erweiterung zurück.

Von besonderem Interesse ist auch der Einfluß auf die *Blutgerinnung*. Sie wird durch die Goldsalze entweder völlig *verhindert* oder doch wenigstens stark *gehemmt*. Bisher wurden folgende Goldverbindungen geprüft: Natriumgoldchlorid, Kaliumgoldeyanid, Sanocrysin, Krysolgan, Triphal, Allochrysin und Solganal (v. ISSEKUTZ und LEINZINGER, EMILE-WEIL und GROSS). Nach FELDT hemmt Solganal die Blutgerinnung während 24 Stunden. FELDT und WARALÓPEZ fanden nach intravenöser Injektion von Solganal bei Kaninchen eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut.

Hervorzuheben ist noch die von WEICHARDT und UNGER am hypodynamen Froschherzen festgestellte Leistungssteigerung des kolloidalen Goldes. Nach BUSQUET verstärkt kolloidales Gold auch die Herzaktion des isolierten Kaninchenherzens. ZIEGLER und DÖRLE berichten ebenfalls über die tonisierende Wirkung einer Goldverbindung unbekannter Konstitution, die sich in erhöhten und beschleunigten stofflichen Umsetzungen bei körperlichen Belastungsproben und kurzdauernden Narkoseversuchen, gemessen an der Bewegung der Blutzuckerkurve, nach SCHREIBER und VILLINGER auch am Reststickstoff, Puls, an Atmung und Blutdruck nach körperlichen Belastungen zeigt.

Die weiteren pharmakologischen Ergebnisse sind, abgesehen von den im nächsten Abschnitt behandelten Desinfektions- und chemotherapeutischen Versuchen, so widerspruchsvoll, daß sie keine einheitlichen Gesichtspunkte ergeben. Die einzelnen Befunde wurden von SCHLOSSMANN zusammengestellt; es sei auch nochmals auf die pharmakologischen Untersuchungen von v. ISSEKUTZ und Mitarbeitern hingewiesen.

Die meisten Untersuchungen über Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Goldes wurden mit Sanocrysin durchgeführt. Über die moderneren Goldpräparate liegen wenige Untersuchungen vor. Hier sind weitere experimentelle Arbeiten erforderlich, um über die Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse gerade der heute in der Therapie gebrauchten Goldpräparate Aufschluß zu bekommen.

IV. Die Einwirkung des Goldes auf Tuberkelbacillen in vitro und auf das tuberkulös infizierte Tier.

Wenn im folgenden die Ergebnisse über die entwicklungshemmende Wirkung der Goldverbindungen auf verschiedene Erreger zusammengestellt sind, so können diese naturgemäß nicht als Beleg für die chemotherapeutische Wirksamkeit des Goldes dienen, denn bekanntlich lassen Desinfektionsversuche in vitro keinerlei Schlüsse auf die chemotherapeutische Wirksamkeit einer Substanz in vivo zu. *Unter „Chemotherapie“ in engerem Sinne ist hier die Beeinflussung einer Infektion mit einem bestimmten Erreger durch Allgemeinbehandlung mit einer chemischen Substanz zu verstehen.* Im Gegensatz zur lokalen Wirkung des Desinfektionsmittels wird also eine Fernwirkung des Chemotherapeuticums gefordert. Die Beeinflussung der Infektion zeigt sich in einer Lebensverlängerung oder gar einem Überleben der behandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren oder in einer Abnahme bzw. einem Verschwinden der Erreger im Blut bzw. in den Organen bzw. Geweben oder gar in einer vollständigen Sterilisation des Tieres. Dabei ist es an sich gleichgültig, ob der chemotherapeutische Effekt durch direkte Einwirkung auf den Erreger oder durch indirekte Wirkung über den Organismus zustande kommt. Die nur auf bestimmte Infektionen beschränkte Wirksamkeit der Chemotherapie grenzt diese von der unspezifischen Therapie im Sinne WEICHARDT's ab. Unerläßlich ist, daß die Beeinflussung der Infektionen immer reproduzierbar ist, wenigstens bei einem hohen Prozentsatz der infizierten Tiere.

Wenn auch demgemäß für die chemotherapeutische Wirksamkeit die Desinfektionswirkung eines Mittels nicht maßgebend ist, so kann sie doch unter Umständen zur Erklärung des chemotherapeutischen Wirkungsmechanismus herangezogen werden. Aus diesem Grunde ist im folgenden auch die von den verschiedenen Forschern festgestellte entwicklungshemmende Wirkung der Goldsalze in vitro erwähnt.

Selbstverständlich darf die im Tierversuch festgestellte chemotherapeutische Wirkung nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Erst die klinische Prüfung eines Präparates kann über seinen therapeutischen Wert Aufschluß geben. Da sich aber erfahrungsgemäß gezeigt hat, daß die im Tierversuch gefundene chemotherapeutische Wirksamkeit als Grundlage für die Humantherapie wiederholt von außerordentlichem Nutzen war, werden die bisher

durchgeführten chemotherapeutischen Versuche mit Goldpräparaten eingehender geschildert.

Was die *entwicklungshemmende Wirkung der Goldverbindungen auf Tuberkelbacillen im Reagensglas* betrifft, so wurden diese nach der Mitteilung von ROBERT KOCH, daß die Goldsalze, insbesondere die Goldcyanide, zu den wirksamsten Substanzen gehören, von zahlreichen Autoren untersucht. In der folgenden Tabelle sind einige Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt:

Tabelle 3. Entwicklungshemmende Wirkung von Goldverbindungen auf Tuberkelbacillen in vitro.

Goldpräparat	Autor	Konzentration des Präparates
Kaliumaurocyanid	KOCH, BEHRING, FELDT (1)	1: 200000
Kaliumauricyanid	KARWACKI und BIRNACKI TAKENAKA CARPENTIERI v. ISSEKUTZ und DIRNER	1: 166000
		1: 100000
		1: 80000
		1: 640000 (FRIEDMANN-Stamm)
		1: 64000 (BCG-Stamm), vollständig gehemmt
		1: 128000 (BCG-Stamm), teilweise gehemmt
Aurocantan	SPIESS und FELDT DE WITT	1: 200000
		1: 250000 völlig gehemmt
Aurorhodanid	FELDT (1)	1: 100000
Natriumaurothio- sulfat (Sanocrysin)	FELDT MØLLGAARD CALMETTE LEITNER (2) COURMONT, GARDÈRE und PICHAT (1)	1: 100000
		1: 1000000 wesentlich gehemmt
		1: 100000 völlig gehemmt
		1: 10000
		1: 100000 bis 1: 140000 stark gehemmt
		1: 250000 bis 1: 1000000 teilweise gehemmt
1: 25000 bis 1: 50000 vollständig gehemmt		
Kolloidales Gold	FELDT (1)	1: 1000000
Goldnatrium- chlorid	FELDT v. ISSEKUTZ und DIRNER LEITNER (2)	1: 10000
		1: 40000 (FRIEDMANN-Stamm), völlig gehemmt
		1: 80000 (FRIEDMANN-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 32000 (BCG-Stamm)
		1: 10000 (ARLOING-Stamm)
		1: 20000 (ARLOING-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 4000 (BOVIN-Stamm)
1: 4000		
Goldtricyanid	ROSENTHAL, DE WITT	1: 200000
Krysolgan	FELDT v. ISSEKUTZ und DIRNER	1: 1000000
		1: 3200 (BCG-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 4000 (ARLOING-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 8000 (BOVIN-Stamm), teilweise gehemmt

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Goldpräparat	Autor	Konzentration des Präparates
Solganal	v. ISSEKUTZ und DIRNER	1: 1000 (FRIEDMANN-Stamm), vollständig gehemmt
		1: 8000 (FRIEDMANN-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 2000 (BCG-Stamm), vollständig gehemmt
		1: 16000 (BCG-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 4000 (ARLOING-Stamm), vollständig gehemmt
		1: 16000 (ARLOING-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 4000 (BOVIN-Stamm), vollständig gehemmt
		1: 16000 (BOVIN-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 1000 bis 1:4000 völlig gehemmt
		1: 6000 stark gehemmt
Solganal B	LEITNER (2)	1: 1000
Triphal	v. ISSEKUTZ und DIRNER	1: 1600 (BCG-Stamm), teilweise gehemmt
		1: 2000 (ARLOING-Stamm), teilweise gehemmt
Allochryesine	COURMONT, GARDÈRE und PICHAT (1)	1: 250000 bis 1:1000000 teilweise gehemmt
		1: 25000 bis 1:50000 vollständig gehemmt

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die entwicklungshemmende Wirkung der verschiedenen Goldsalze auf Tuberkelbacillen in weiten Grenzen schwankt. Von verschiedenen Autoren wird sogar die wachstumshemmende Wirkung der Goldverbindungen bestritten. Bei dem Divergieren der Befunde ist aber zu berücksichtigen, daß die entwicklungshemmende Wirkung von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig ist. Eiweiß schwächt sehr stark die Wirkung des Goldes ab, und schon BEHRING machte darauf aufmerksam, daß in Gegenwart von Blut oder Serum die bakterizide Wirkung des Goldes eine viel geringere ist als in eiweißarmen Nährflüssigkeiten. Überraschende Befunde hinsichtlich der entwicklungshemmenden Wirkung der Goldsalze machten COURMONT, GARDÈRE und PICHAT (1), nach denen verdünntere Lösungen der Goldsalze (Sanocrysin und Allochryesine) das Wachstum stark hemmen, während konzentriertere Lösungen der Goldsalze keine bactericide Wirkung zeigen. Diese Beobachtung kann vielleicht die sich widersprechenden Ergebnisse verschiedener Autoren erklären. *Jedenfalls zeigen die Versuchsergebnisse, daß Goldverbindungen, insbesondere die anorganischen Goldsalze, zum Teil eine außerordentlich starke Hemmung auf das Wachstum der Tuberkelbacillen in vitro entfalten.* Bei den organischen Thiogoldverbindungen ist, wenn man vom Krysolgan absieht, diese Wirkung deutlich schwächer.

Bei den in vitro-Versuchen wurde mitunter eine beträchtliche Gewöhnung der Tuberkelbacillen an Gold beobachtet [FELDT (1), DE WITT].

Auch *chemotherapeutische* Versuche mit Goldverbindungen wurden bei der *experimentellen Tuberkulose* von zahlreichen Forschern durchgeführt. Schon

ROBERT KOCH hat auf Grund der starken entwicklungshemmenden Wirkung der Goldeyanide im Reagensglas tierexperimentelle Versuche angestellt, die aber völlig ergebnislos verliefen. Dagegen konnte WHITE mit Goldnatriumchlorid, kombiniert mit Manganchlorid, bei tuberkulösen Tieren eine deutliche Lebensverlängerung feststellen. MAYER fand 1913 bei seinen Tierversuchen mit Goldkaliumcyanid eine deutliche Beeinflussung der tuberkulösen Herde. Die in demselben Jahre von FELDT (1) veröffentlichten günstigen Ergebnisse bei tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen wurden von ihm selbst später widerrufen. Zu gleicher Zeit stellt BRETON bei Behandlung des gesunden Meerschweinchen mit kolloidalem Gold eine deutliche Verzögerung der Entwicklung einer nachfolgenden tuberkulösen Infektion fest. Dagegen sah er keine Wirkung, wenn das Gold nach Ausbruch der Erkrankung injiziert wurde. DE WITT versuchte erfolglos bei Meerschweinchentuberkulose Goldcyanverbindungen und Auocantan. Nach UHLENHUTH und JÖTTEN, BÜRGERERS sowie ORESTANO zeigt das kolloidale Gold, nach GLEINITZ und UNGER-LAISSLE auch das Auocantan auf die experimentelle Tuberkulose keinerlei Einfluß. Auch Krysolgan erwies sich nach GORKE und TÖPPICH sowie nach KOIZUMI bei der Tuberkulose von Kaninchen bzw. Meerschweinchen als wirkungslos.

Dagegen fanden KOLLE und SCHLOSSBERGER bei der Mäusetuberkulose, die durch intraperitoneale Infektion mit Hühnertuberkelbacillen oder durch Versprayen einer Hühnertuberkelbacillen-Aufschwemmung hervorgerufen wurde, eine deutliche Lebensverlängerung der mit Auocantan, Krysolgan sowie Goldsalvarsan behandelten Mäuse. Diese Wirkung ist in Anbetracht der schweren, unter dem Bild einer chronischen Septikämie stets tödlich verlaufenen Mäusetuberkulose bemerkenswert. Beim Krysolgan wirkten ganz kleine Dosen mitunter stärker als größere.

1924 berichtete MÖLLGAARD über die Heilung von Kälbern und Ziegen, die mit verschiedenen bovinen Tuberkelbacillenstämmen infiziert waren, durch intravenöse Injektionen von Goldnatriumthiosulfat (Sanocrysin). Bei den behandelten Tieren wurde nicht nur eine Lebensverlängerung bzw. ein völliges Überleben im Vergleich zu den Kontrolltieren erzielt, sondern es wurden auch die tuberkulösen Veränderungen in hohem Maße beeinflußt derart, daß die Tiere gänzlich oder fast frei von tuberkulösen Erscheinungen blieben oder nur geringe, zum Teil verkalkte Lungenherde aufwiesen, während die Kontrolltiere ausgedehnte käsige zeigten oder an akuter Miliartuberkulose starben. Diese außerordentlich günstigen Ergebnisse wurden, wenigstens teilweise, von MADSEN und MØRCH und von CUMMINS und ACLAND insofern bestätigt, als sie bei tuberkulösen Kaninchen durch wiederholte intravenöse Sanocrysininjektionen eine günstige Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses sahen. Die Kaninchen waren mit humanen Tuberkelbacillen oder mit geringen Dosen eines schwach virulenten Stammes vom Typus bovinus infiziert. Bei den mit Bacillen des Typus humanus infizierten Kaninchen konnte sogar ein Stillstand des Krankheitszustandes bewirkt werden. Die zahlreichen anderen Forscher, die in den verschiedensten Ländern die Versuche von MÖLLGAARD kontrollierten, kamen jedoch zu einem völlig negativen Ergebnis (DEIST, BOQUET und NÈGRE, BJÖRN-HANSEN, BANG, LANGE und FELDT, RIST, ROLLAND, OPITZ, KOTZULLA und WÄTJEN, CALMETTE, COULAND, TRIBOULETT, WATANABE und SATO). WICHMANN stellte eine, wenn auch nur geringe durchschnittliche Lebensverlängerung

der mit Sanocrysin behandelten tuberkulösen Kaninchen fest. Eine direkte Beeinflussung des tuberkulösen Krankheitsprozesses sah er jedoch nicht.

Wenn auch die aufsehenerregenden Versuchsergebnisse von MØLLGAARD nicht bestätigt werden konnten, so waren sie doch für die Entwicklung der Goldtherapie von größter Bedeutung, denn sie bewirkten die Einführung des Sanocrysin in die Humantherapie und die Erprobung des Goldes an den Kliniken der ganzen Welt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die chemotherapeutischen Versuche mit Gold bei der experimentellen Tuberkulose bisher kein eindeutiges Ergebnis geliefert haben. Einige Forscher führen dies auf die Schutzlosigkeit unserer Laboratoriumstiere gegenüber Tuberkelbacillen und dem dadurch bedingten andersartigen Ablauf der Tuberkulose bei künstlich infizierten Tieren und dem erkrankten Menschen zurück. PRIGGE ist jedoch anderer Meinung und glaubt an keinen prinzipiellen Unterschied zwischen der Tuberkulose des Menschen und derjenigen der Versuchstiere, sondern an die ungenügende Wirksamkeit der Goldverbindungen bei Tuberkulose, die nach seinen Erfahrungen sogar den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen. Es ist aber in Betracht zu ziehen, daß dieser Ansicht von PRIGGE die Auffassung so erfahrener Chemotherapeuten, wie SCHLOSSBERGER, FELDT, SIGMUND u. a., entgegensteht.

Unter geeigneten Bedingungen wird doch immer wieder eine Beeinflussung der experimentellen Tuberkulose durch Goldpräparate beobachtet. So konnten SCHAMBERG, HARKINS und BROWN die Ausbreitung der Tuberkulose bei subcutan infizierten Meerschweinchen und Kaninchen durch Goldinjektionen zwar nicht verhindern, aber einen günstigen Einfluß auf die Hauttuberkulose von intradermal und durch Scarifikation infizierten Kaninchen, bei einigen Tieren auch eine beträchtliche Lebensverlängerung gegenüber den Kontrollen feststellen. Bei Kaninchen, die mit einem virulenten Tuberkelbacillienstamm infiziert waren, fanden BALABAN und KING bei wöchentlich einer Injektion des Natriumsalzes der Aurothiomethylglyoxalincarbonsäure, daß nach 4 Injektionen die Lungen weniger tuberkulöse Läsionen zeigten als die der Kontrolltiere und bei infizierten Mäusen der Tod durch eine oder zwei Injektionen des Goldsalzes deutlich verzögert wurde. Eine deutliche Lebensverlängerung der mit Diäthylenthioharnstoff-Goldchlorid behandelten tuberkulösen Kaninchen, aber nicht bei der Meerschweinchentuberkulose sahen DIXON und HOYLE. Bei Mäusen, die nach der SHOPESchen Technik mit bovinen Tuberkelbacillen nasal infiziert wurden und deutlich das Bild einer Lungentuberkulose zeigten, fanden COLLIER und VERHOOG (1) insofern einen Einfluß des Goldes, als das makroskopische Bild der Lungentuberkulose bei den mit Auro-Detoxin behandelten Tieren in zahlreichen Fällen deutlich schwächer ausgeprägt war als bei den Kontrolltieren und verschiedene Tiere makroskopisch überhaupt keine Erscheinungen zeigten. JÖTTEN und REFLOH beobachteten eine recht günstige chemotherapeutische Wirkung verschiedener Goldverbindungen, besonders von Solganal B oleosum, wenn sie Kaninchen mehrmals mit schwach virulenten Tuberkelbacillen vom Typ. hum. wiederholt vorimmunisierten, dann erst mit bovinen Tuberkelbacillen infizierten und 10 Tage nach der Infektion zweimal wöchentlich mit dem Goldpräparat behandelten. Nur bei einem behandelten Tier entsprach die entstandene Tuberkulose dem Zustand, wie er bei den Kontrolltieren gesehen wurde.

Aber auch auf andere Weise wurde in letzter Zeit der günstige Einfluß von Goldverbindungen auf den tuberkulös infizierten Organismus nachgewiesen. Kaninchen, denen abgetötete Tuberkelbacillen einverleibt wurden, konnte ATKIN vor dem Tod durch eine einen Monat später erfolgte intravenöse Injektion von *Alttuberkulin* größtenteils bewahren, wenn er den Tieren wiederholt Sanocrysin injizierte. Gleichzeitig waren bei den mit Gold behandelten Kaninchen die tuberkulösen Läsionen in der Leber weit weniger ausgeprägt als bei den Kontrolltieren. GARDÈRE und PICHAT stellten fest, daß durch Gold (Sanocrysin) eine Steigerung der Phagozytose gegenüber Tuberkelbacillen im Blut eintritt, wenn man die Goldverbindung *in vitro* oder durch intravenöse Injektion dem Blut zuführt. Im letzteren Falle ist die Phagozytose am stärksten. Sie vollzieht sich im wesentlichen in den Polynucleären und den großen Mononucleären. Die bactericide Wirkung des Serums und Urins Tuberkulöser auf den Tuberkelbacillus sahen COURMONT, GARDÈRE und PICHAT (2), sowie COURMONT und GARDÈRE nach Injektion von selbst geringen Dosen von Goldverbindungen (Sanocrysin bzw. Chrysalbine und Allochrysin) gesteigert. Der Harn der goldbehandelten tuberkulösen Patienten zeigte eine starke Bactericidie auch noch in dem Augenblick, in dem keine Goldspuren mehr in ihm nachzuweisen waren. Bei tuberkulösen Meerschweinchen stellte SIEGMUND eine starke Neigung zur Ablagerung von Kalk in den verkästen Herden und bei frühzeitiger Anwendung des Goldes das Hervortreten zelliger Tuberkel gegenüber Verkäsungen fest. Von LEITNER (3) wurde die „opsonische“ Wirksamkeit des Serums tuberkulöser und gesunder Meerschweinchen und Kaninchen, die mit Gold (Solganal B und Sanocrysin) behandelt wurden, geprüft. Die Kaninchen wurden zuerst mit bovinen Tuberkelbacillen intravenös infiziert und dann mit denselben Bacillen intratracheal superinfiziert. Alle Tiere bekamen dem Frühinfiltrat entsprechende Lungenprozesse. Es zeigte sich, daß der Opsonintiter des Serums goldbehandelter Tiere wesentlich höher war als bei den Kontrolltieren. Am höchsten war der Opsonintiter bei den mit Gold behandelten tuberkulösen Tieren, dann folgen die mit Gold behandelten gesunden Tiere und schließlich die tuberkulösen nicht mit Gold behandelten Tiere bzw. die gesunden unbehandelten Tiere. Diese Versuche zeigen, daß die Goldbehandlung beim gesunden und vor allem beim tuberkulösen Kaninchen eine wesentliche Erhöhung des Opsoningehaltes des Blutserums hervorruft. Auch die opsonische Wirksamkeit von *in vitro* mit Goldverbindungen versetztem Serum war, allerdings nur wenig, erhöht. Diese Erhöhung der opsonischen Wirksamkeit des Serums kann auch bei der Behandlung der Humantuberkulose mit Goldpräparaten eine Rolle spielen.

Bei der von LEITNER (3) festgestellten Erhöhung des Opsonintiters handelt es sich um die Opsonine von WRIGHT, also um Stoffe, die sich in einem fremden Serum bilden und die phagozytierende Tätigkeit von Leukocyten, die aus einem anderen Organismus stammen, erhöhen. In den Versuchen von GARDÈRE und PICHAT wurde dagegen die phagozytierende Tätigkeit der Leukocyten in ihrem eigenen Plasma ohne Zusatz von fremdem Serum beobachtet.

Wenn nun auch eine Steigerung des Opsonintiters mit anderen Mitteln erreicht werden kann, z. B. solchen der unspezifischen Reizkörpertherapie, und wenn auch die bisherigen chemotherapeutischen Versuche mit Gold bei tuberkulösen Tieren zum großen Teil nicht recht befriedigen, so kann doch unter

Berücksichtigung der neueren Befunde und der schon früher erwähnten im Vergleich zum normalen Tier elektiven Goldspeicherung des infizierten Tieres im reticulo-endothelialen System sowie der Anreicherung des Goldes in den Epitheloidzellen der Tuberkelknötchen und in den Gebieten perifokaler Entzündung um die tuberkulösen Herde herum eine Wirksamkeit des Goldes beim tuberkulösen Tier nicht mehr in Abrede gestellt werden.

Aufgabe ist es, in weiteren Versuchen die günstige Beeinflussung des Goldes auf den tuberkulösen Prozeß im Tierversuch mehr und mehr zu erhärten.

V. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Streptokokkeninfektion durch Goldpräparate.

1926 berichteten SCHIEMANN und FELDT, daß es ihnen gelungen sei, mit verschiedenen Goldpräparaten *die intraperitoneale sowie die Wundinfektion mit Streptokokken* günstig zu beeinflussen. Bei intraperitonealer Infektion konnte durch subcutane und intravenöse Behandlung ein Teil der Tiere gerettet und zum Teil wenigstens eine Lebensverlängerung erzielt werden. Zum Beispiel blieben von 82 infizierten Mäusen 33 am Leben, 37 starben verzögert und nur 12 starben in der gleichen Zeit wie die Kontrolltiere. Die dabei verwendeten Goldpräparate waren Sanocrysin, Solganal, A 37 und andere organische Goldthioverbindungen. *Die subcutane Behandlungsweise hatte einen besseren Heil-effekt als die intravenöse.* Dabei zeigte nicht nur eine Behandlung nach 5 bis 6 Stunden post infectionem die günstige Wirkung der Goldverbindungen, sondern auch noch nach 24 Stunden. Dies ist um so bemerkenswerter als die Kontrolltiere meist innerhalb von 2 Tagen starben. Die Infektion mit dem hoch virulenten Stamm ARONS. wurde nicht beeinflußt, wohl aber die Wundinfektion mit diesem Stamm durch subcutane Behandlung mit Sanocrysin. Bei lokaler Behandlung der Wunde durch Spülung zeigte das Sanocrysin eine schlechtere Wirkung als die bekannten Desinfektionsmittel Rivanol und Trypflavin.

Die Veröffentlichung von SCHIEMANN und FELDT ist deshalb besonders hervorzuheben, weil in ihr *zum ersten Mal berichtet wird, daß eine Streptokokkeninfektion durch Allgemeinbehandlung mit chemischen Substanzen geheilt werden konnte*, mit anderen Worten: Es wurde hier erstmals die chemotherapeutische Beeinflussung einer Streptokokkeninfektion nachgewiesen und gezeigt, *daß Goldverbindungen im Gegensatz zu den bekannten Desinfektionsmitteln bei einer bakteriellen Infektion eine chemotherapeutische Wirksamkeit entfalten können.* Die Versuche sind auch deswegen von besonderem Interesse, weil sie Anlaß gaben, eine Goldverbindung (Solganal) in den Kliniken von KRAUS sowie UMBEE bei Streptokokkensepticämien zu erproben, wobei sich die günstige Wirkung des Goldes bei Chroniosepticämien, in der UMBERSchen Klinik hauptsächlich bei Infektarthritis, besonders beim primär und sekundär chronischen Gelenkrheumatismus, gezeigt hat. Damit fand die Goldbehandlung ein neues großes Anwendungsgebiet, das heute vielleicht als ihr wichtigstes gelten kann.

Die entwicklungshemmende Wirkung des Sanocrysin gegenüber Streptokokken erwies sich im Reagensglas als relativ gering: Nach SCHIEMANN und FELDT in Serumbouillon in der Verdünnung 1:3000, in Kaninchenserum 1:1000; Kaliumgoldcyanid wirkt dagegen nach v. LINGELSHHEIM im Reagensglas noch

in einer Verdünnung von 1:85000 entwicklungshemmend, Solganal nach SCHNEIDER in der Verdünnung $1\frac{0}{60}$ — $5\frac{0}{000}$ (Traubenzuckerbouillon und Ascitesagar).

Während bei der 100fach tödlichen Streptokokkeninfektion von 9 Mäusen durch Solganal 6 geheilt werden konnten, wurde von 7 in gleicher Weise infizierten, aber zuvor entmilzten Tieren, deren reticuloendotheliales System durch intravenöse Injektion von Eisenzucker weiterhin geschädigt war, nur eines gerettet. Die übrigen Tiere erlagen am 2. Tag mit hämolytischen Streptokokken im Blut und in den Organen. Aus diesen Versuchen von FELDT und SCHOTT geht hervor, daß bei *Einengung des reticuloendothelialen Systems die Wirkung des Solganal auf eine Streptokokkeninfektion abgeschwächt bzw. vollkommen aufgehoben ist.*

SCHNEIDER konnte nur bei wiederholter Injektion von Solganal bei der *Streptokokkeninfektion des Meerschweinchens* die Tiere am Leben erhalten oder wenigstens den Tod verzögern. Die *lokalisierte Gewebsinfektion* (Unterhautzellgewebe) der Maus mit Streptokokken vermochte MÜNDEL durch intravenöse oder subcutane Injektionen von Aurophos zu verhindern oder doch wenigstens zu hemmen. Die Größe der Infiltrate war bei den behandelten Tieren stets weit kleiner als bei den Kontrolltieren.

Mit Auro-Detoxin gelang 1933 COLLIER (1) auch die Heilung der intraperitonealen Infektion mit dem *hochvirulenten* Streptokokkenstamm ARONS. In weiteren Versuchen, an denen auch SCHIEMANN und FELDT beteiligt waren, zeigte es sich, daß solche Streptokokkenstämme, die durch Solganal nicht zu beeinflussen waren, wenn die intraperitoneale Infektion gewählt wurde, noch durch Auro-Detoxin geheilt werden konnten. In neueren Versuchen fand COLLIER (2), daß auch Goldkeratinate, die das Gold an eine SS-Gruppe gebunden enthalten, bei der Streptokokkeninfektion mit dem hochvirulenten Stamm ARONS. außerordentlich gut wirksam sind. Bei der 100fach tödlichen Dosis wurden durch subcutane Behandlung mit Auro-Detoxin (Typ 70) alle infizierten Tiere, bei der 1000fach tödlichen Infektionsstärke 8 von 10 Tieren bei subcutaner Behandlung mit nur $\frac{1}{10}$ der Dosis tolerata gerettet, während die Kontrollen innerhalb von 3 Tagen zugrunde gingen. Auch bei pulmonaler Infektion mit einer Vollkultur der Streptokokken zeigte das Auro-Detoxin eine ausgezeichnete Wirkung. Sämtliche infizierten Tiere blieben bei subcutaner Behandlung mit $\frac{1}{5}$ Dosis tolerata am Leben [COLLIER und VERHOOG (1)]. Die prophylaktische Wirkung bei der Streptokokkeninfektion ist dagegen nicht sehr ausgeprägt und scheint sich nur über 24—48 Stunden zu erstrecken. In Vergleichsversuchen mit einem anderen Goldpräparat und einem Sulfonamidabkömmling zeigte das Auro-Detoxin die beste Wirkung. Auch beim Auro-Detoxin ist die subcutane bzw. intramuskuläre Behandlungsweise der intravenösen überlegen.

Die außerordentlich günstige Wirkung des Auro-Detoxin und des Auro-Detoxin (Typ 70) auf die Streptokokkeninfektion der Maus wurde von LEVADITI bestätigt. Sein Schüler VAISMAN führte an 90 Mäusen, die mit hämolytischen Streptokokken infiziert waren, Versuche durch, von denen 94 % endgültig geheilt und 6 % eine Lebensverlängerung im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten. Die Tiere wurden mit den verschiedensten Stämmen infiziert, und zwar derart, daß sie ohne Behandlung in 24—48 Stunden, mitunter auch in weniger als

24 Stunden starben. Sowohl bei schwach virulenten als auch stark virulenten Stämmen zeigte das Auro-Detoxin stets eine gleich gute Wirksamkeit. VAISMAN machte dabei den sehr interessanten Befund, daß das Auro-Detoxin in vitro das Streptokokkenhämolyisin unwirksam macht und die leukocytenlösende Wirkung hochvirulenter Stämme hemmt. Obwohl das Wachstum der Streptokokkenstämme durch Auro-Detoxin im Reagensglas nicht beeinflußt wird, weist diese Beobachtung auf eine direkte Wirkung des Präparates hin. Auch im peritonealen Exsudat der behandelten Mäuse zeigte sich die hemmende Wirkung auf die leukocytenlösende Fähigkeit der Streptokokken, denn es fanden sich dort normal aussehende Polynukleäre und keine Streptokokken, während bei den Kontrollmäusen zum größten Teil gelöste Leukocyten und zahlreiche eingekapselte Kokken sichtbar waren. In diesem Zusammenhang ist auch der Befund von COLLIER und VERHOOG (1) bemerkenswert, wonach die aus dem Peritoneum Auro-Detoxin behandelte infizierter Mäuse stammenden Streptokokken nach relativ kurzer Zeit, nämlich nach $1\frac{1}{2}$ Stunden, eine deutliche Virulenzverminderung aufwiesen. Bereits nach 5 Stunden ist eine Virulenzabschwächung nicht mehr zu beobachten. Da die virulenten Kokken den natürlichen Abwehrkräften mehr Widerstand zu bieten vermögen als weniger virulente, nimmt COLLIER an, daß die durch Auro-Detoxin herbeigeführte Virulenzverminderung für den Abheilungsvorgang von Bedeutung ist insofern, als die Erreger dadurch den natürlichen Abwehrkräften leichter zugänglich sind. In vitro zeigte sich die abschwächende Wirkung des Auro-Detoxin auf die Virulenz, wenn das Auro-Detoxin gleichzeitig mit Leberbrei zur Einwirkung gebracht wurde. Auro-Detoxin allein zeigt dagegen keinerlei Einfluß auf die Virulenz der Kokken.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die *Goldverbindungen*, insbesondere die *Goldkeratinate*, eine außerordentlich intensive chemotherapeutische Wirkung auf Streptokokkeninfektionen ausüben. FELDT und BECKSTROEM erhielten durch Kombination von Gold mit Sulfonamiden einen potenzierten Heileffekt, so daß die Dosen um das Doppelte bis Dreifache unter den bei alleiniger Anwendung wirksamen Dosen liegen. Voraussetzung für die Wirkungssteigerung ist die getrennte Applikation der beiden Mittel. FELDT ist der Ansicht, daß weder die Goldpräparate noch die Sulfonamide allein die Lösung des Streptokokkenproblems bedeuten, sondern erst die kombinierte Anwendung beider.

VI. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Pneumokokkeninfektion durch Goldpräparate.

Schon 1927 stellte SCHNEIDER wohl als erste fest, daß auch die *Pneumokokkeninfektion* durch Gold beeinflussbar ist. Bei der Pneumokokkeninfektion von Mäusen konnte die Autorin durch wiederholte Verabreichung von Solganal von 12 Tieren 7 am Leben erhalten, 2 Tiere starben verzögert.

Eine gewisse Wirkung des Goldes bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion wurde auch von GELARIE und SABIN gesehen insofern, als Kaninchen, die intracutan mit einer Pneumokokkenkultur infiziert waren, bei gleichzeitiger Injektion von Goldverbindungen und einem Pneumokokkenserum bis zu 77% überlebten, während bei Anwendung des Serums allein nur 29% der infizierten Tiere am Leben blieben. Die kombinierte Behandlung wurde 6 Stunden nach

der Infektion intravenös durchgeführt, und zwar mit Goldehlorid und zwei Goldhexamethylentetraminverbindungen, die von den Autoren als „unspezifische Reizstoffe“ angesehen wurden. Alle Goldverbindungen zeigten allein eine nur ganz unsichere Wirkung. Um so erstaunlicher ist *die günstige Wirkung der kombinierten Gold-Serumbehandlung* — die bei der größten Golddosis am stärksten war —, da auch das Serum in unzureichenden Dosen injiziert wurde. Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektionen zeigte bekanntlich bisher nur geringe Ergebnisse. Mit dem von MORGENROTH eingeführten Optochin und auch mit anderen Chininderivaten ist eine chemotherapeutische Wirkung nur bei Injektionen von solchen Dosen zu erhalten, die nahezu tödlich sind. Aber auch dann ist diese Heilwirkung nur unsicher zu erzielen. Auch das von GUNDEL eingeführte Äthylapochinin ist nur bei wiederholter Injektion wirksam. 1935 wurde gleichzeitig von verschiedenen Autoren *eine außerordentlich günstige Heilwirkung auf Pneumokokkeninfektionen auch bei alleiniger Verabreichung von Goldverbindungen festgestellt*. So konnte FELDT (2) Mäuse, die mit der 1—100fach tödlichen Dosis einer Pneumokokkenkultur intraperitoneal infiziert waren, durch subcutane und intravenöse Injektion von Auro-Detoxin und anderen Goldkeratinaten am Leben erhalten, während die Kontrolltiere meist innerhalb von 2 Tagen an Pneumokokkensepsis zugrunde gingen. Die älteren Goldpräparate, wie Sanocrysin, Solganal und Solganal B, zeigten nur eine unregelmäßige Heilwirkung. Am wirksamsten erwies sich die Behandlung innerhalb einer Stunde nach der Infektion, während nach 2—5 Stunden von FELDT eine herabgesetzte Reaktionsfähigkeit, die sog. „negative Phase“ beobachtet wurde. Nach 24 Stunden dagegen war die Behandlung wieder erfolgreich. Eine *Steigerung der Heilwirkung* kam bei *kombinierter Behandlung mit Heilserum und Goldpräparaten* zustande. Für sich allein nicht mehr wirksame Dosen von Serum bzw. Goldpräparaten führten bei kombinierter Verabreichung zu einer vollständigen Heilung, wobei sich gleichzeitige intravenöse Serum- und subcutane Goldinjektionen am besten bewährten.

Eine *nasale* Infektion der Mäuse mit Pneumokokken verschiedener Typen führten NEUFELD und COLLIER durch und behandelten die infizierten Tiere subcutan mit verschiedenen Goldkeratinaten, darunter Auro-Detoxin (Typ 70). Die infizierten Tiere gingen durchschnittlich zu 90% mit Pneumonien und Pleuritis sowie mit reichlichem Pneumokokkenbefund im Blut und in den Organen ein. Die subcutane Goldbehandlung, die nach $1\frac{1}{2}$ —4 Stunden nach der Infektion durchgeführt wurde, führte zu einem teilweisen Überleben der infizierten Tiere. Besonders günstig wirkte sich auch in diesen Versuchen die Kombination von Pneumokokkenserum und Gold aus. Es wurde dann meist der größte Teil der behandelten Tiere gerettet. Auch wenn die Behandlung erst nach 20—24 Stunden post infectionem einsetzte, also zu einem verhältnismäßig späten Zeitpunkt, wurde noch ein günstiger Heileffekt erzielt; 20 bzw. 22 Stunden nach der Infektion getötete Kontrolltiere zeigten in den Lungen deutlich entzündliche Veränderungen, auch ausgedehntere Herde und aus der Milz konnten reichlich Pneumokokken isoliert werden, so daß zu diesem Zeitpunkt schon regelmäßig eine schwere Allgemeininfektion und eine Entzündung der Lunge bestand. Es zeigte sich also in diesen Versuchen, daß bei den nasal infizierten Mäusen die primäre Erkrankung der Lunge sowie die von ihr ausgehende allgemeine Pneumokokkeninfektion auch noch im Spätstadium zu

beeinflussen war. Besonders günstige Ergebnisse bei intraperitonealer Infektion mit Pneumokokken erhielt COLLIER (2) mit Auro-Detoxin (Typ 70). Mit $\frac{1}{4}$ Dos. tol. wurden wiederholt sämtliche infizierten Tiere geheilt. Auch intracutan infizierte Kaninchen mit dem Pneumokokkentyp I blieben durch einmalige oder mehrmalige subcutane Behandlung mit Auro-Detoxin (Typ 70) am Leben. Auch bei pulmonaler Infektion des Kaninchens, bei der die Kontrolltiere in 2—4 Tagen an Pneumonie starben, wurde eine Heilung durch subcutane Behandlung mit Auro-Detoxin (Typ 70) erzielt. Die Beeinflussung der Pneumokokkeninfektion durch Auro-Detoxin (Typ 70) wurde von COLLIER (3) zahlenmäßig ausgewertet: $\frac{1}{4}$ Dos. tol. heilt noch die 1000fach, $\frac{1}{28}$ Dos. tol. noch die 10fach tödliche Dosis der Pneumokokkeninfektion der weißen Maus in mehr als der Hälfte der Fälle. In diesen Versuchen wurde die *pulmonale* Infektion besonders gut beeinflusst. Der Heileffekt war meist um so besser, je früher die Behandlung einsetzte. Die „negative Phase“, die nach FELD T (2) in der 2. bis 5. Stunde in Erscheinung treten soll, konnte von COLLIER (3) nicht bestätigt werden. Aus einer neueren Arbeit von COLLIER und VERHOOG (1) geht die besonders gute Wirkung des Auro-Detoxin hervor: Bei intraperitonealer Infektion wurden bei 10facher, 100facher und 1000facher sowie auch bei der pulmonalen Infektion mit Vollkultur beinahe immer fast alle Tiere gerettet. Auch beim durch Pneumokokken verursachten Kaninchenerysipel zeigte das Auro-Detoxin im Vergleich zum Auro-Detoxin (Typ 70) insofern eine bessere Wirkung, als 2mal 0,1 g, subcutan verabreicht, zur Ausheilung ausreichten, während die letztere Verbindung auch bei 2mal 0,2 g nur deutlich lebensverlängernd wirkte.

Die *prophylaktische* Wirkung des Goldes bei der Pneumokokkeninfektion ist dagegen gering, ebenso die kurative bei peroraler Verabreichung. Wie bei Streptokokken konnten COLLIER und VERHOOG (1) auch bei Pneumokokken eine Virulenzverminderung *in vivo* und durch Einwirkung von Auro-Detoxin und Leberbrei auch *in vitro* feststellen. Eine Virulenzabschwächung zeigte sich ferner, wenn auf Pneumokokken 5 Stunden lang bei 37° Leukocyten bzw. Leberbrei und Leukocyten von mit Auro-Detoxin vorbehandelten Mäusen zur Einwirkung kamen. Andererseits stellte COLLIER (4) in Immunisierungsversuchen fest, daß sowohl bei intraperitonealer als auch bei nasaler Vorbehandlung die Immunisierung mit abgetöteten Pneumokokken allein eine weniger hohe Immunität ergab als die Immunisierung mit lebenden oder abgetöteten Pneumokokken unter gleichzeitiger Goldbehandlung [Auro-Detoxin (Typ 70)]. Dabei war es gleichgültig, ob die Pneumokokken im lebenden oder abgetöteten Zustand eingebracht wurden.

Die sehr gute Wirkung des Goldkeratinats bei der Pneumokokkeninfektion wurde von VAISMAN bestätigt. In seinen Versuchen mit Pneumokokken vom Typ I und II wurde über $\frac{2}{3}$ der infizierten Tiere geheilt. Die gute chemotherapeutische Wirksamkeit der Goldkeratinats, insbesondere des Auro-Detoxin, bei der Pneumokokkeninfektion ist einzigartig und dürfte von keinem anderen Chemotherapeuticum, wie auch in Vergleichsversuchen von COLLIER und VERHOOG (1) gezeigt wurde, erreicht werden, zumal neben den Pneumokokken vom Typ I und II auch der therapeutisch schwer zugängliche Typ III noch günstig beeinflusst wird und meist schon eine einzige Injektion des Präparates zur Heilung genügt. *Eine klinische Verwertung dieser chemotherapeutischen Wirksamkeit des Goldes bei Pneumokokkeninfektionen ist bisher noch nicht erfolgt.*

Einige Goldverbindungen zeigen auch *in vitro* eine entwicklungshemmende Wirkung auf Pneumokokken, so Sanocrysin nach SCHIEMANN und FELDT in einer Verdünnung von 1 : 5000 in Serumbouillon und Solganal nach SCHNEIDER in der Verdünnung 5‰ — 1‰ (Traubenzuckerbouillon und Ascitesagar).

VII. Ergebnisse bei anderen bakteriellen Infektionen.

(Typhus, Rotlauf, Milzbrand, Pasteurellainfektion, Infektarthritis, Staphylokokkeninfektion.)

Über die entwicklungshemmende Wirkung auf andere Bakterien gibt die folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle 4. Entwicklungshemmende Wirkung verschiedener Goldverbindungen auf Bakterien.

Erreger	Goldverbindung	Autor	Konzentration des Präparates
Typhusbacillen	Sanocrysin	SCHIEMANN und FELDT	1 : 30000 (Bouillon)
			1 : 3000 (Serumbouillon)
			1 : 300 (Kaninchenserum)
Typhusbacillen	Goldechlorid	KUROYA	0,001 Mol.
			Rotlaufbacillen
Colibakterien	Solganal	SCHNEIDER	1 : 3000000 (Serumbouillon)
			1 : 3000 (Kaninchenserum)
			1‰ — 5‰ (Bouillon)
Colibakterien	Goldnatrium- chlorid	v. ISSEKUTZ und DIRNER	1‰ (Gelatine)
			1 : 4000 völlig gehemmt
Colibakterien	Kaliumgold- cyanid	Dieselben	1 : 10000 teilweise gehemmt
			1 : 24000 völlig gehemmt
Colibakterien	Sanocrysin	„	1 : 96000 teilweise gehemmt
			1 : 16000 völlig gehemmt
Colibakterien	Krysolgan	„	1 : 32000 teilweise gehemmt
			1 : 2000 völlig gehemmt
Colibakterien	Triphal	„	1 : 8000 teilweise gehemmt
			1 : 16000 völlig gehemmt
Colibakterien	Solganal	„	1 : 8000 völlig gehemmt
			1 : 32000 teilweise gehemmt
Hühnercholera-bacillen .	Sanocrysin	SCHIEMANN und FELDT	1 : 100000 (Bouillon)
FRIEDLÄNDER-Bacillen .	„	Dieselben	1 : 300000 (Bouillon)
			1 : 30000 (Serumbouillon)
			1 : 3000 (Kaninchenserum)
Milzbrandbacillen	„	„	1 : 1000 (Bouillon)
			Milzbrandbacillen
Milzbrandbacillen	Solganal	SCHNEIDER	5‰ (Bouillon)
			5‰ (Gelatine)
Staphylokokken	Kolloidales Gold	SCHUMACHER	1 : 100000
			Staphylokokken
Staphylokokken	Goldnatrium- chlorid	v. ISSEKUTZ und DIRNER	1 : 4000 völlig gehemmt
			1 : 8000 teilweise gehemmt
Staphylokokken	Kaliumgoldcyanid	Dieselben	1 : 32000 völlig gehemmt
			1 : 1000 völlig gehemmt
Staphylokokken	Sanocrysin	„	1 : 4000 teilweise gehemmt
			1 : 4000 teilweise gehemmt
Staphylokokken	Krysolgan	„	1 : 1000 völlig gehemmt
			1 : 4000 teilweise gehemmt
Staphylokokken	Triphal	„	1 : 2000 völlig gehemmt
			1 : 16000 teilweise gehemmt
Staphylokokken	Solganal	„	1 : 1000 völlig gehemmt
			1 : 4000 teilweise gehemmt
Gonokokken	Kolloidales Gold	OELZE	0,01%ige Lösung
			Bac. abort. BANG

Die verschiedenen Werte zeigen, daß auch hier die entwicklungshemmende Wirkung des Goldes auf das Wachstum der Bakterienkulturen von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig ist.

Goldnatriumchlorid erweist sich nach BOER entwicklungshemmend auf Bouillonkulturen von Typhus-, Cholera-, Diphtherie-, Milzbrand- und Rotzbacillen in Konzentrationen von 1 : 15000—1 : 40000. Über die desinfizierende Wirkung des goldhaltigen Präparates Dazet gegenüber den verschiedensten Bakterien im Vergleich mit anderen Desinfektionsmitteln berichten ZIEGLER und DÖRLE (2).

Einen gewissen Einfluß des Aurocantan auf die *Typhusbacilleninfektion des Kaninchens* fanden LENTZ, HALLER und WOLF insofern, als bei den behandelten Kaninchen in der Gallenblase keine Typhusbacillen mehr vorhanden und 2 Tiere auch völlig frei von Typhusbacillen waren. Bei intraperitonealer Infektion mit *Mäusetyphusbacillen* konnten SCHIEMANN und FELDT einen Teil der Tiere durch Behandlung mit Sanocrysin retten bzw. ihren Tod verzögern. Auffallend dabei war, daß sich öfters kleinere Dosen wirksamer erwiesen als hohe. Auch bei intraperitonealer Infektion mit *Rotlaufbacillen* blieb ein Teil der Mäuse am Leben bzw. starb deutlich verzögert, wenn die infizierten Tiere intraperitoneal mit Sanocrysin behandelt wurden.

Eine Wirkung des Goldes auf die *Milzbrandinfektion der Maus* konnte SCHNEIDER insofern nachweisen, als von 16 mit Solganal behandelten Mäusen 10 eine Lebensverlängerung zeigten und 3 am Leben blieben.

Die *spontane Pasteurellainfektion (Hühnercholera)* wurde von FELDT und WEGNER durch Solganalinjektionen günstig beeinflusst. Von 7 behandelten Tieren wurden 5 klinisch geheilt. 3 der behandelten Tiere blieben jedoch Bacillenträger. Bei der *akuten Pasteurellainfektion* der weißen Maus übte das Solganal eine deutliche, wenn auch beschränkte Heilwirkung aus, die in einem teilweisen Überleben der Tiere und in einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes zum Ausdruck kam. Auch COLLIER und VERHOOG (1) konnten die akute Pasteurellainfektion der Maus, die als foudroyante Sepsis verläuft, durch Goldbehandlung [Auro-Detoxin (Typ 70)] abschwächen. DUHAMEL und THIEULIN beobachteten bei mit *Staphylokokken* infizierten Kaninchen nach intravenöser Injektion von kolloidalem Gold eine *deutliche Erhöhung des Agglutinationstiters*.

COLLIER (5) stellte fest, daß die von ihm aufgefundene *experimentelle Infektarthritis der Ratte* durch Injektionen von Auro-Detoxin bzw. Solganal B beeinflussbar ist. Die bei der Ratte spontan auftretende Polyarthrits konnte dieser Autor [COLLIER (6)] auf andere Ratten übertragen. Wurden die infizierten Tiere nach ungefähr 1—2 Stunden mit den Goldpräparaten behandelt, so blieb ein großer Teil der Tiere von Krankheitserscheinungen frei, während die Kontrolltiere zu 100% erkrankten. Je stärker die Dosis der Goldpräparate war, um so mehr infizierte Tiere blieben gesund. Bei Verimpfung der Gelenke und Organe der mit Gold behandelten, nicht erkrankten Tiere zeigte sich, daß ein Teil der Tiere durch die Goldpräparate vollkommen sterilisiert wurde. Die Befunde von COLLIER (5) wurden von FINDLAY, MACKENZIE, MACCALLUM und KLENEBERGER bestätigt, die als Erreger dieser Infektarthritis der Ratte einen „pleuropneumonie“-artigen Organismus isolieren und mit ihm Mäuse infizieren konnten. Auch die *Infektarthritis der Maus* wurde ebenso wie das Auftreten von Symptomen bei mit dem „pleuropneumonie“-artigen Erreger intracerebral

infizierten Mäusen durch Gold verhindert. *Der Heileffekt der Goldpräparate bei der Infektarthritis der Ratte und Maus begründet neben anderem in augenfälliger Weise die Goldtherapie der Infektarthritis des Menschen.*

VIII. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Spirochäteninfektionen durch Goldpräparate.

(Lues-, Recurrens-, Hühner- und andere Spirochäten.)

In derselben Mitteilung, in der 1913 BRUCK und GLÜCK ihre Ergebnisse bei der Behandlung der Hauttuberkulose mit Kaliumaurocyanid veröffentlichen, berichten sie auch über die *günstige Beeinflussung der Syphilis* mit diesem Präparat. Nach der Schilderung von 7 Luesfällen schreiben die Autoren:

„Es ist hiermit der Beweis erbracht, daß dem Aurum-Kalium cyanatum auch bei Lues ein Heileffekt zukommt und es würde sich somit dem Quecksilber und Salvarsan bzw. den Arsenverbindungen als drittes Antisyphiliticum das Aurum-Kalium cyanatum bzw. vielleicht die Goldverbindungen zugesellen.“

Diese Mitteilung war ein Hinweis zur Erprobung des Goldes bei der experimentellen Lues, und schon im gleichen Jahr veröffentlichte TRUFFI Versuche mit kolloidalem Gold und Goldchlorid bei der *Hodensyphilis des Kaninchens*, wobei er das erstere kaum, das Goldchlorid jedoch deutlich wirksam fand. Bei Kaninchen mit vollentwickelten Schankern verschwanden die Spirochäten innerhalb von 8 Tagen, wenn sie wiederholt subcutan und intravenös mit Dosen von 0,04—0,06 g Goldchlorid behandelt wurden. Auch die Schanker verschwanden innerhalb einiger Wochen vollkommen, während bei den nicht-behandelten Kontrolltieren in derselben Zeit kein Zurückgehen der Läsionen festzustellen war. Außer beim Goldchlorid sahen KOLLE und RITZ auch beim kolloidalen Gold eine gewisse Wirkung auf die Spirochäten oder auf die manifesten Erscheinungen der Kaninchenschanker. Allerdings waren die Heildosen ebenso groß wie die verträglichen Dosen. Auch KLAUDER beobachtete bei Verabreichung der gerade noch verträglichen Dosis von Goldchlorid eine gewisse spirochätocide Wirksamkeit bei der experimentellen Kaninchensyphilis.

1925 gelang es LEVADITI, GIRARD und NICOLAU *eine einwandfreie Wirkung des Goldes bei der experimentellen Syphilis des Kaninchens nachzuweisen*. Durch intravenöse und subcutane Injektionen von 0,02—0,05 g Goldnatriumthiosulfat trat schon am zweiten Tag ein rasches Verschwinden der Spirochäten und ein schnelles Zurückgehen der primären Erscheinungen ein. Auch bei oraler Verabreichung von 0,2—0,5 g Goldnatriumthiosulfat pro Kilogramm Tier zeigte sich eine rasche Heilung der Schanker. Eine prophylaktische Wirkung war dagegen nicht vorhanden. Auch die *spontane Kaninchenspirochätose (Spirochaeta cuniculi)* wurde in ähnlicher Weise beeinflußt. Bei der *Hühnerspirochätose (Spirochaeta gallinarum)* genügten Injektionen von 0,01—0,02 g pro Kilogramm Tier, um die Entwicklung der Infektion zu unterdrücken.

Diese Feststellung von LEVADITI und Mitarbeitern bewog FOURNIER und MOLLARET, das Goldnatriumthiosulfat bei der Syphilis des Menschen anzuwenden, wobei sie, allerdings nur bei Verabfolgung hoher Dosen, ebenfalls das Verschwinden der Spirochäten, das rasche Zurückgehen der spezifischen Erscheinungen und auch der serologischen Reaktionen, allerdings auch das sehr häufige Auftreten erheblicher Nebenwirkungen feststellten.

Bei Kaninchen, die *scrotal* infiziert waren, führte unabhängig von LEVADITI auch FELDT (3) Heilversuche mit Goldverbindungen durch. Bei intravenöser Behandlung zeigte schon nach einmaliger Injektion von 0,01 g das Krysolgan eine deutliche Heilwirkung. Noch wirksamer erwiesen sich aber die neuen organischen Goldthioverbindungen, insbesondere das Solganal. FELDT (3) wertete die Wirkung der verschiedenen Goldpräparate quantitativ aus und bestimmte ihren chemotherapeutischen Index bei dieser Infektion. Damit war ein Vergleichsmaßstab für die Wirksamkeit der verschiedenen Goldverbindungen geschaffen, wenn auch der therapeutische Index nicht ohne weiteres für die Humantherapie Geltung besitzt.

Als bedeutungsvoll für die chemotherapeutische Prüfung der Goldverbindungen erwies sich die Entdeckung von FELDT (3), daß auch die *Infektion der Maus mit den Spirochäten des Rückfallfiebers durch die verschiedenen Goldverbindungen sehr rasch und eindeutig beeinflußt wird*. Es zeigte sich, daß nach einer einmaligen intravenösen Injektion der ertragenen Dosis die Recurrens-spirochäten, mit denen die Maus einen Tag zuvor intraperitoneal infiziert wurde, schon nach 24 Stunden aus dem Blut verschwanden. Da die Recurrensinfektion der weißen Maus in einfacher und genau dosierbarer Weise sehr rasch durchzuführen ist, und auch der Behandlungserfolg sich schon am anderen Tage nach der Infektion zeigt, erlaubt diese Modellinfektion eine Erprobung in großen Reihenversuchen und damit eine vergleichsweise Auswertung der Goldpräparate.

Die von FELDT (3) festgestellte günstige Wirkung der organischen Goldthioverbindungen bei der experimentellen Spirochäteninfektion wurde von HAHN bestätigt.

Die *Einengung des reticuloendothelialen Systems* durch Entmilzung und Blockierung mit Eisenzucker führt auch bei der *Recurrensinfektion der weißen Maus zu einer sehr viel schlechteren Heilwirkung als bei den normalen Tieren*, wie die Versuche von FELDT und SCHOTT mit Solganal zeigen. Diese Autoren fanden eine Abhängigkeit der Heilwirkung von der Dauer der Infektion insofern, als bei der späten Behandlung mehr Tiere rezidivfrei geheilt wurden als bei der Behandlung schon am Tage nach der Infektion. Bei der Untersuchung der Sanocrysinwirkung bei der Mäuserecurrens fand KRANTZ, daß die Spirochäten *nicht unmittelbar* im Anschluß an die Injektion von Sanocrysin aus dem Blute verschwanden, sondern erst nach Verlauf von mehreren Stunden. In dieser Zeit sind auffallende morphologische Veränderungen der Spirochäten nicht zu sehen. Werden aber die Spirochäten des behandelten Tieres in Zeitintervallen auf gesunde Tiere übertragen, so ist zwar in kurzer Zeit nach der Sanocrysininjektion keine Wirkung auf die Spirochäten zu erkennen, bald aber tritt eine *Virulenzverminderung* ein, die bis zum völligen *Virulenzverlust* gehen kann. Die Virulanzabschwächung zeigt sich schon nach 1—2 Stunden, der vollständige Virulenzverlust bereits nach 6 Stunden. Die Menge Sanocrysin, die bei bestehender Infektion zur Heilung ausreicht, verhindert nicht, 10 Minuten vor der Infektion injiziert, das Angehen der Infektion; es ist allenfalls eine Abschwächung des Infektionsverlaufes bei den in den ersten Stunden nach der Behandlung infizierten Tieren zu erkennen. Bei der Infektion 24 Stunden nach der Einverleibung des Goldpräparates ist überhaupt keine Wirkung mehr zu beobachten. Eine Abhängigkeit der chemotherapeutischen Wirkung des Goldes (Solganal) von der Konzentration der injizierten Lösungen fanden KRÓO

und MANO, und zwar ist die Heilwirkung des Mittels umgekehrt proportional der Konzentration der Lösung, d. h. eine gleiche Menge Solganal in verdünnter Lösung bewirkt einen intensiveren Heileffekt als in konzentrierterer Lösung.

Bei der Infektion des Kaninchens mit der *Spirochaeta pallida* und der *Spirochaeta cuniculi* fand HOWARD eine deutliche Heilwirkung des Allochrysin. Mit Dosen von 0,015—0,0075 g Gold pro Kilogramm Tier wird eine rezidivfreie Heilung in 3—5 Tagen erreicht. Die Einwirkung auf die Infektion mit *Sp. truffi* ist intensiver als auf die von *Sp. cuniculi*. Alle Dosen über 0,015 g bewirken ein Verschwinden der Spirochäten ungefähr in derselben Zeit; *die Dauer der Heilung vermindert sich in demselben Maße wie die verabreichte Goldmenge abnimmt*. Auch bei der Hühnerspirochätose (*Sp. gallinarum*) und dem *afrikanischen Rückfallfieber der Maus (Sp. duttoni)* bringt das Allochrysin die Spirochäten rasch aus dem Blut zum Verschwinden, wenn die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion durchgeführt wird. Die Wirkung des Allochrysin bei der experimentellen Kaninchenlues wurde von LEVADITI und LÉPINE bestätigt.

STEINER und FISCHL fanden für das Solganal beim afrikanischen Rückfallfieber der Maus einen therapeutischen Index von 1 : 20, für das Solganal B einen Index von 1 : 18. Ferner machten diese Autoren die wichtige Feststellung, daß es durch diese Präparate bei mehrmaliger intramuskulärer Verabreichung möglich ist, *bei der Recurrensinfektion der Ratte die im Rattengehirn während der Immunperiode persistierenden Recurrensspirochäten zu vernichten*, denn die verriebenen Gehirne brachten bei Verimpfung auf gesunde Ratten und Mäuse keine Infektion hervor. Bekanntlich zeigt das Salvarsan und andere Arsenverbindungen keinen Einfluß auf die persistierenden Parasiten, so daß die genannten Goldverbindungen die ersten Chemotherapeutika waren, mit denen ein derartiger Effekt erzielt werden konnte. *Damit wurde zum ersten Mal eine chemotherapeutische Beeinflussung von Erregern, die ausschließlich im Zentralnervensystem angesiedelt sind, nachgewiesen*.

BASKIN prüft die Wirkung von Triphal auf Infektionen mit fünf verschiedenen Stämmen der Recurrensspirochäten und findet, daß das Goldpräparat bei der Mehrzahl der untersuchten Recurrensspirochätenstämme eine stärkere Wirkung besitzt als Salvarsan, wobei nicht nur auf das Verschwinden der Spirochäten aus der Blutbahn, sondern auch auf die Sterilität des Gehirns der behandelten Mäuse geprüft wurde. *Bei Schädigung des reticuloendothelialen Apparates durch Entmilzung der Mäuse war die Heilwirkung eine sehr viel schlechtere, so daß auch aus diesen Untersuchungen die Bedeutung des funktionellen Zustandes des Reticuloendothels für die chemotherapeutische Wirksamkeit hervorgeht*. Diese Abhängigkeit der Wirksamkeit des Goldes vom Funktionszustand des reticuloendothelialen Systems zeigt sich auch in den Untersuchungen von KRÓO und JANCÓS, die durch Entmilzung und Blockierung dieses Systems durch intravenöse Injektionen von kolloidalem Kupfer ebenfalls eine schwächere Wirkung des Solganal bei mit Recurrensspirochäten infizierten Mäusen als bei den Kontrolltieren mit ungeschädigtem reticuloendotheliale System fanden.

Bei den durch Neosalvarsan verhältnismäßig schlecht beeinflussbaren *Spirochaeta crocidurae*, die bei Mäusen regelmäßig lebenslänglich im Gehirn persistieren, zeigen die Goldverbindungen eine sehr günstige Wirkung [MENK, MENK und SCHLOSSBERGER, FISCHL (1)]. Solganal, Solganal B, Sanocrysin, Triphal, A 37, Aurophos und Sulfoharnstoff bewirken, daß bei den behandelten

Mäusen nach 24 Stunden das Blut negativ geworden ist, während bei Behandlung mit Lopion und Krysolgan die Spirochäten erst nach 2—3 Tagen aus dem Blute verschwanden. Die obengenannten Verbindungen zeigten auch zur völligen Vernichtung der im Mäuseorganismus vorhandenen Spirochäten meist eine ausreichende Wirkung — vom Solganal genügte schon $\frac{1}{4}$ der Dos. tol. zur vollkommenen Sterilisierung der Mäuse, das sich dem Neosalvarsan und seinen Derivaten als deutlich überlegen erwies —, während Krysolgan, Lopion und Allochrysin in beinahe der verträglichen Dosis entsprechenden Menge keine Sterilisierung mehr bewirkten. Besonders wirksam zeigte sich eine Kombination von Neosalvarsan und Solganal. Durch die Mischspritze trat eine ganz erhebliche Steigerung des therapeutischen Effektes ein.

Bei der Infektion von Mäusen mit *Spirochaeta duttoni*, *Spirochaeta crocidurae* und *Spirochaeta hispanica* konnte TODA nur mit Solganal eine vollkommene Sterilisierung der Mäuse erzielen, während Sanocrysin, Triphal, Krysolgan, Goldsalvarsan und Neosalvarsan nur ein temporäres Verschwinden der Spirochäten bewirkten.

Über die sehr günstige Wirkung von mit *Spirochaeta duttoni* infizierten Mäusen und zum Teil auch Ratten durch subcutane Behandlung mit Solganal, Solganal B, Solganal B oleosum berichtet DUBOIS. Dieser Autor erzielte meist eine Gehirnsterilisierung und eine bessere Wirkung als mit Arsenpräparaten; die Kombination Solganal-Arsen zeigte wieder einen besonders guten Effekt. Im Gegensatz zu FELDT, der die beste Wirkung des Solganal bei vollentwickelter Infektion fand, sieht DUBOIS *die stärkste therapeutische Beeinflussung, wenn er gleich nach der Infektion oder gleichzeitig mit der Infektion die Behandlung durchführt*. Auch die von FELDT festgestellte stärkere Wirkung der kleineren Dosen, der sog. „Effectus contrarius“ bei hohen Dosen wird nicht bestätigt, vielmehr findet DUBOIS eine bessere Heilwirkung durch hohe Dosen. Bemerkenswert ist auch der Befund, daß die gleich zu Beginn der Infektion behandelten Tiere einer zweiten Infektion gegenüber keine Immunität erlangen, während bei vollentwickelter Infektion behandelte Tiere eine vollständige Immunität aufweisen. Man kann also mit genügenden Dosen gleich im Anfang der Infektion oder selbst gleichzeitig mit der Einimpfung den Organismus vollständig heilen, ohne eine Immunität zu hinterlassen.

Die Beobachtungen von ROTHERMUNDT und WICHMANN lassen es allerdings als zweifelhaft erscheinen, ob der negative Befund bei Gehirnverimpfung der behandelten Tiere überhaupt als Beweis der Sterilisierung des Organismus durch ein Chemotherapeuticum gelten kann, da die Gehirnpersistenz der *Spirochaeta crocidurae*, *Spirochaeta duttoni* und *Spirochaeta hispanica* sich doch nicht als konstante Eigenschaft der genannten Spirochäten erwiesen hat. Diese Autoren konnten bei Infektion mit den genannten Spirochätenstämmen nur dann ein vollkommenes Verschwinden der Parasiten aus dem Organismus erzielen, wenn sie die infizierten Mäuse mit den Goldpräparaten Solganal, Sanocrysin, Triphal und Krysolgan in sehr hohen Dosen, die mitunter schon innerhalb der toxischen Grenze lagen, behandelten. Immerhin wurden mit einigen Goldverbindungen wenigstens ein Teil der Tiere vollkommen geheilt, während andere Mittel, wie Trypaflavinfarbstoffe, Chinin-, Wismut-, Quecksilber- und Antimonverbindungen, außer einigen Arsenverbindungen, vollkommen versagten. Während bei *Spirochaeta crocidurae* und *Spirochaeta hispanica* die Goldpräparate eine

stärkere Heilwirkung zeigten, waren bei der *Spirochaeta duttoni* mit Neosalvarsan bessere Erfolge zu erzielen.

Auch bei der Kaninchensyphilis ist es schwer zu entscheiden, ob eine vollständige Sterilisierung des Organismus erzielt wurde. Daher sind die Untersuchungen von SCHLOSSBERGER, SCHLOSSBERGER und MENK bei der *Mäusesyphilis* von ganz besonderer Bedeutung. KOLLE und SCHLOSSBERGER haben entdeckt, daß bei subcutaner Verimpfung von Schankermaterial bei der Maus die Entwicklung einer vollständigen symptomlosen Infektion folgt, in deren Verlauf die Spirochäten nicht nur in die Lymphknoten und andere parenchymatöse Organe eindringen, sondern daß, wie SCHLOSSBERGER (1) gefunden hat, beinahe bei allen Tieren nach einer gewissen Zeit auch das Gehirn infiziert ist. Die Verimpfung der Gehirne solcher Mäuse auf Kaninchen ruft bei diesen regelmäßig typische Primärscheinungen hervor. Bei der Mäusesyphilis ist das Gehirn der Mäuse meistens nach 2—4 Wochen post infectionem infiziert. *Die Mäusesyphilis ist daher eine ausgezeichnete Modellinfektion, um zu erproben, ob es durch chemotherapeutische Mittel möglich ist, das Eindringen der Spirochaeta pallida in das Gehirn zu verhindern oder ob eine Sterilisierung des ganzen Organismus noch bewirkt werden kann, nachdem die Infektion das Gehirn schon erreicht hat.* Wurden die Mäuse im Frühstadium, ungefähr 8 Tage nach der Infektion, behandelt, so zeigte es sich, daß durch eine einzige intravenöse Injektion der verträglichen Dosis von Sanocrysin, Acetylkrysolgan, Solganal, A 37 und Sulfoharnstoff ebenso wie von Neosalvarsan und Neosilbersalvarsan die syphilitisch infizierte Maus sterilisiert wurde, während die vollständige Sterilisierung mit Allochrysin, Lopion und Solganal B nicht zu erreichen war. Im Spätstadium, etwa 6 oder 8 Wochen nach der Infektion, wenn also die Spirochäten schon längst in das Zentralnervensystem eingedrungen sind, war es jedoch nicht immer, sondern nur hin und wieder möglich, mit Solganal, Sulfoharnstoff und auch Neosalvarsan eine vollkommene Sterilisierung zu erzielen. Dagegen scheint ein Gemisch von Solganal und Neosalvarsan, das sich schon bei der Infektion mit der *Spirochaeta crocidurae* als sehr wirksam erwiesen hat, auch im fortgeschrittenen Stadium der Mäusesyphilis schon nach einer einzigen intravenösen Injektion eine totale Sterilisierung hervorzurufen, somit also auch die in das Gehirn eingedrungenen Spirochäten zu vernichten.

Bei der Kaninchensyphilis stellten FELDT, SCHOELLER und BORWARDT für das Solganal B einen Index von 1 : 75 fest. Nach diesen Autoren soll eine Potenzierung der Heilwirkung des Goldes durch Kombination mit Wismut eintreten.

Während Solganal bei der *Infektion des Huhnes mit Spirochaeta gallinarum* und bei der *Recurrentinfektion der Maus* gut wirksam ist, zeigt es bei der *Infektion der Maus mit Hühnerspirochäten* keinerlei Wirkung. Der günstige Effekt des Goldes, der bei der Recurrentinfektion der Maus bisher besonders ausgeprägt ist, tritt also bei der „unnatürlichen“ *Infektion der Maus mit Hühnerspirochäten, die für die Maus nicht pathogen sind und auf die sie nicht mit Krankheitserscheinungen reagiert, überhaupt nicht in Erscheinung* (WAGNER).

In Vergleichsversuchen zur Bestimmung der prophylaktischen Wirkung von wasserlöslichen und fettlöslichen Goldverbindungen stellten LEVADITI, VAISMAN, KRASSNOFF und SCHOEN fest, daß das wasserlösliche Sanocrysin bis zum zweiten Tage gegen eine syphilitische Infektion des Kaninchens Schutz

gewährte, während die Kaninchen bei Verabreichung von einem öllöslichen Goldpräparat aus Gold-Dibutylthiosulfonstoff, Butylphosphin und Guajacol bis zum 57. Tage geschützt waren. Bei der Behandlung mit dem wasserlöslichen Präparat war der Goldgehalt der Nieren am 30.—40. Tage auf 0,1 bis 0,2 mg pro 1 g Niere abgesunken und enthielt nach 60—70 Tagen nur noch Spuren von Gold; nach Verabreichung des öllöslichen Präparates trat dagegen ein Absinken des Goldgehaltes der Nieren auf 0,2—0,3 mg pro 1 g Niere erst am 117. Tage ein, und Mengen von 0,1—0,2 mg pro 1 g Niere waren noch am 183. Tage nachweisbar. Das Gold dieses Präparates wurde also erheblich langsamer ausgeschieden als das der wasserlöslichen Verbindung. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß Stärke und Dauer der prophylaktischen Wirkung des Goldes proportional dem Gehalt des Organismus an aktivem Gold sind. Schon früher fand LEVADITI (1), daß Goldnatriumthiosulfat in ölgiger Suspension bei Verabfolgung der kurativen Dosis von 0,05 g pro Kilogramm Kaninchen keine prophylaktische Wirkung zeigt, wenn die Infektion 8—30 Tage nach Injektion des Präparates vorgenommen wurde.

Außerordentlich günstig läßt sich die Recurrensinfektion der weißen Maus durch Auro-Detoxin beeinflussen. Auch mit diesem Präparat ist eine *völlige Sterilisierung* des infizierten Organismus durch eine einzige Injektion möglich, denn nach 51 Tagen überimpfte Gehirne der behandelten Mäuse auf gesunde Leibern bei diesen auch bei einer Beobachtung von 4 Wochen weder das Auftreten von Spirochäten noch nach 6 Wochen bei Reinfizierung mit dem Recurrensstamm eine Immunität erkennen. Bei subcutaner Behandlung zeigt das Auro-Detoxin bei der vollständigen Heilung, also bei der völligen Sterilisierung des Organismus, einen Index von 1 : 33,3.

Auch bei der experimentellen Kaninchensyphilis ist das Auro-Detoxin sehr wirksam. Nach subcutaner Injektion von 0,05 g pro Kilogramm Tier verschwanden die Spirochäten nach 48—96 Stunden aus den Schankern und die Tiere waren nach etwa 4—6 Wochen klinisch geheilt (COLLIER und WARSTADT).

Auch mit einem Gold(SS)-Keratinat erzielte COLLIER (2) ebenfalls eine sehr starke Beeinflussung der Recurrensinfektion der weißen Maus. Schon 1 ccm der Verdünnung $\frac{1}{4000}$ pro 20 g Maus reichte aus, um die Spirochäten nach Verlauf von 24 Stunden aus der Blutbahn zum Verschwinden zu bringen. Der bei der akuten Heilung festgestellte chemotherapeutische Index des Auro-Detoxin (Typ 70) ist 1 : 200. Bei einem verbesserten Auro-Detoxin fanden COLLIER und VERHOOG (1) bei derselben Infektion einen Index von 1 : 400. Bei einem für den Menschen pathogenen Spirochätenstamm zeigte sich eine noch bessere Wirkung als bei Infektionen mit der Spirochaeta obermeieri. Die intensive Wirkung auf die experimentelle Kaninchensyphilis durch das Goldkeratinat wurde von VAISMAN bestätigt. Bei der Infektion von Mäusen mit afrikanischer Recurrens (Spirochaeta duttoni) erzielte er eine vollkommene Sterilisierung des Gehirns.

In der folgenden Tabelle ist die von verschiedenen Forschern gefundene chemotherapeutische Wirksamkeit der Goldpräparate bei der Recurrensinfektion der weißen Maus zusammengestellt.

Die Angaben in der Tabelle stammen von FELDT, SCHLOSSBERGER und FISCHL sowie COLLIER.

Tabelle 5. Ertragene und bei europäischer Recurrens wirksame Dosen verschiedener Goldpräparate für Mäuse in g pro 20 g Tier.

Präparat	Injektion	Dos. tol.	Dos. eff.	Dos. eff. in g Au	Index
Kolloidales Gold . . .	intravenös	$\frac{1}{40}$	—	—	—
Goldnatriumchlorid . . .	intravenös	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1632}$	1: 1
	subcutan	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{816}$	1: 4
Goldkaliumbromid . . .	subcutan	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{1081}$	1: 5
Sanocrysin	intravenös	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{5405}$	1: 4
	subcutan	$\frac{1}{313}$	$\frac{1}{1500}$	$\frac{1}{4054}$	1: 5
Krysolgan	intravenös	$\frac{1}{1200}$	$\frac{1}{1200}$	$\frac{1}{2400}$	1: 1
Aurophos	intravenös	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{2000}$	1: 1,7
Allochrysin	intravenös	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{1818}$	1: 2,5
	subcutan	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{3636}$	1: 4
Lopion	intravenös	$\frac{1}{75}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{697}$	1: 4
	subcutan	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{465}$	1: 2,5
Triphal	intravenös	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{2128}$	1: 1,2
Solganal	intravenös	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{5555}$	1:20
	subcutan	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{1600}$	$\frac{1}{4444}$	1:16
Solganal B	subcutan	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{4000}$	1:50
Auro-Detoxin (alt) . . .	intravenös	$\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{20}$	$\frac{1}{1000}$	$\frac{1}{8000}$	1:50 bis 1:66
	subcutan	$\frac{1}{15}$	$\frac{1}{1200}$ — $\frac{1}{2000}$	$\frac{1}{9600}$ — $\frac{1}{16000}$	1:80 bis 1:130
Auro-Detoxin (Typ 70) .	subcutan	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{4000}$	$\frac{1}{28570}$	1:200
Auro-Detoxin	subcutan	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{4000}$	$\frac{1}{33333}$	1:400

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Entwicklung der Goldpräparate. Während die Dos. eff. der meisten älteren Präparate etwa $\frac{1}{1000}$ — $\frac{1}{2000}$ g beträgt, ist die des Auro-Detoxin und Auro-Detoxin (Typ 70) $\frac{1}{4000}$ g. Dabei ist der Goldgehalt der Goldkeratinate ein weit geringerer als derjenige der anderen Präparate. Auf Gold umgerechnet sind von dem wirksamsten der älteren Präparate etwa $\frac{1}{5000}$ g erforderlich, beim Auro-Detoxin dagegen nur die außerordentlich kleine Menge von etwa $\frac{1}{30000}$ g Au, um im akuten Versuch die Spirochäten aus dem Blut einer Maus zum Verschwinden zu bringen. Im Auro-Detoxin ist das Gold weitaus am wirksamsten. Durch die Bindung des Goldes an Keratinate wird also nicht nur eine sehr starke Entgiftung des Goldes, sondern gleichzeitig auch eine außerordentliche Wirkungssteigerung erreicht.

Nachdem festgestellt war, daß auch die Goldverbindungen von SS-Keratinabbauprodukten bei der Recurrensinfektion sowie bei Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen ausgezeichnet wirksam sind, erhob sich die Frage, ob auch Goldverbindungen von *anderen Proteinabbauprodukten* bei den erwähnten Infektionen eine Wirkung besitzen. Wir haben daher zahlreiche Goldverbindungen von Spaltprodukten der Proteine, wie z. B. Casein, Lactalbumin, Eieralbumin, Spongin u. a., hergestellt. Die Verbindungen wurden bei der Recurrensinfektion und zum Teil auch bei der Streptokokkeninfektion geprüft.

Sämtliche Goldverbindungen der Proteinabbauprodukte zeigten im Vergleich zu den Goldkeratinaten nur eine geringe Wirkung. Auch in chemischer Hinsicht zeigten sich Unterschiede: Die Beständigkeit der Goldverbindungen der anderen Proteinabbauprodukte ist eine viel geringere als die der Goldkeratinate, denn schon beim Stehen der wäßrigen Lösungen der Goldverbindungen der Proteinhydrolysate scheidet sich Gold aus und bei Einwirkung von schwefliger Säure

wird der größte Teil des Goldes der Proteinverbindungen abgespalten, während bei den Goldkeratinaten keine Reduktion des Goldes zu metallischem Gold erfolgt. Die Goldverbindungen von anderen Proteinhydrolysaten als Keratinabbauprodukten verhalten sich also chemisch ganz anders als die Goldkeratinate. *Alle Versuche wiesen darauf hin, daß die Gold-Schwefelbindung für die chemotherapeutische Wirksamkeit unbedingt erforderlich ist.* Um noch einen weiteren Beweis zu liefern, haben wir Keratinabbauprodukte einer vorsichtigen Oxydation mit Wasserstoffperoxyd unterworfen, um ihre Disulfidgruppe zu höheren Oxydationsstufen zu oxydieren, ohne daß ein nennenswerter hydrolytischer Abbau oder ein stärkerer Eingriff in das übrige Molekül erfolgt. Von diesen oxydierten Keratinabbauprodukten wurden Goldverbindungen in derselben Weise hergestellt, wie von den ursprünglichen nichtoxydierten Keratinabbauprodukten. Die Verbindungen wurden bei der Recurrens-, Streptokokken- und Pneumokokkeninfektion geprüft; das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 6.

	Dos. tol.	Recurrensinfektion		Streptokokkeninfektion	Pneumokokkeninfektion
		Dos. eff.	Index	% überlebende Tiere	% überlebende Tiere
Goldverbindung von oxydiertem Keratinhydrolysat	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{100}$	1:1,25	Infektion 10fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 0%	Intraper. Inf. 10fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 0%
				Infektion 100fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 10%	Intraper. Inf. 100fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 0%
Goldverbindung von SS-Keratinhydrolysat	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{4000}$ bis $\frac{1}{6000}$	1:200	Infektion 10fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 70%	Intraper. Inf. 10fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 80%
			1:300	Infektion 100fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 60%	Intraper. Inf. 100fach tödl. $\frac{1}{3}$ Dos. tol. (subcutan) 50%

Während also die Goldverbindung des ursprünglichen Keratinabbauproduktes bei allen drei Infektionen außerordentlich wirksam ist, zeigt die Goldverbindung des oxydierten Keratinhydrolysates keine nennenswerte Wirkung mehr. Letztere Verbindung verhält sich also wie die Goldverbindung von Proteinabbauprodukten, die sich nicht vom Keratin ableiten.

Auch in chemischer Hinsicht ist wieder eine Übereinstimmung vorhanden: Abspaltung des Goldes beim Stehen der wäßrigen Lösungen der Goldverbindungen und Reduktion des Goldes zu metallischem Gold bei Einwirkung von schwefliger Säure.

In diesem Zusammenhang ist noch zu bemerken, daß in Gegenwart von Reduktionsmitteln die Keratinabbauprodukte um so mehr Gold binden, je höher ihr Schwefelgehalt ist. Die Aufnahme an Gold ist also dem Schwefelgehalt der Keratinhydrolysate direkt proportional. Die chemotherapeutische Wirksamkeit verhält sich entsprechend.

Nachdem so nachgewiesen werden konnte, daß nur Goldverbindungen von SH- und SS-Keratinabbauprodukten, also solchen, die Cystein bzw. Cystin polypeptidartig gebunden enthalten, ein hoher chemotherapeutischer Index zukommt und daß das Gold nicht nur an die Sulfhydrylgruppen, sondern auch

an die Disulfidgruppen der Keratinabbauprodukte gebunden wird (FLEISCHMANN) war noch zu entscheiden, inwieweit die chemotherapeutische Wirkung von der Molekülgröße abhängig ist. In zahlreichen Versuchen zeigte es sich, daß die Goldverbindungen von höhermolekularen, aber schon wasserlöslichen Keratinspaltprodukten eine optimale Wirkung entfalten. Die Goldverbindungen sehr hochmolekularer, noch wasserunlöslicher Keratinabbauprodukte sind ebenso wie diejenige der stärker abgebauten Keratinhydrolysate weit weniger wirksam. Von Interesse war noch, die chemotherapeutische Wirksamkeit der entsprechenden niedrigmolekularen Goldverbindungen festzustellen, also der Goldverbindungen des Cystein, Cystin, SH-Glutathion und SS-Glutathion. Die folgende Tabelle gibt darüber Aufschluß:

Tabelle 7. Ertragene und bei der Recurrensinfektion der weißen Maus in g pro 20 g Tier.

Präparat	Dos. tol.	Dos. eff.	Index
Natrium-Goldcystein	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{320}$	1:16
Natrium-Goldcystin	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{300}$	1:15
Natrium-Gold (SH) Glutathion	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{450}$ bis $\frac{1}{600}$	1:5,6 bis 1:7,5
Natrium-Gold (SS) Glutathion	$\frac{1}{40}$	$\frac{1}{450}$	1:11,2

Vergleicht man die wirksame Dosis bzw. den Index der niedrigmolekularen Verbindungen mit derjenigen der höhermolekularen Goldkeratinate Auro-Detoxin (Typ 70) bzw. Auro-Detoxin ($\frac{1}{4000}$ g) und mit dem chemotherapeutischen Index 1:200 bzw. 1:400 dieser Goldkeratinate, so zeigt sich offenbar, daß die chemotherapeutische Wirksamkeit derartiger Produkte von der Molekülgröße abhängig ist, da die Bindung des Goldes bei den verschiedenen Verbindungen eine gleichartige ist. Die Molekülgröße ist ja in erster Linie für die Verteilung der wirksamen Substanz im Organismus maßgebend, so daß auch wohl der Unterschied in der therapeutischen Wirkung auf eine anders geartete Verteilung der Goldverbindungen zurückzuführen ist. Ferner scheint die chemotherapeutische Wirkung des Goldes von den höhermolekularen Keratinhydrolysaten in zweckmäßiger Weise unterstützt und ergänzt zu werden, denn langjährige klinische und experimentelle Erfahrungen haben gezeigt, daß den höhermolekularen Keratinhydrolysaten an sich schon eine zellaktivierende und immunitätssteigernde Wirkung zukommt. Hinzu tritt ihre stark entgiftende Wirkung, so daß die höhermolekularen Keratinhydrolysate besonders geeignete Vehikel für das Gold sind. Die Herstellung der Goldkeratinate ist durch zahlreiche Patente geschützt.

Im Gegensatz zu der außerordentlich raschen und günstigen Beeinflussung der Recurrensinfektion der Maus zeigten die von FELDT (4) durchgeführten Reagensglasversuche nur eine relativ schwache Wirkung der verschiedenen Goldverbindungen auf die Recurrensspirochäten, was neben anderem diesen Autor veranlaßte, eine indirekte Wirkungsweise der Goldpräparate anzunehmen. Goldnatriumchlorid in der Verdünnung 1:10000 macht die Spirochäten nach 14 Stunden unbeweglich, sie sind aber noch voll virulent. Bei Einwirkung des Sanoecrysin sind die Spirochäten in der Verdünnung 1:1000 nach 4 Stunden, in der Verdünnung 1:10000 nach 24 Stunden unbeweglich und haben ihre

Virulenz verloren. In der Verdünnung 1 : 100 000 sind die Erreger nach 24 Stunden zwar unbeweglich, aber infektionstüchtig. Kaliumaurocyanid macht in der Verdünnung von 1 : 10 000 die Spirochäten nach 3 Stunden unbeweglich, in der Verdünnung 1 : 100 000 werden die Spirochäten erst nach 3 Tagen unbeweglich. Beim Solganal tritt die Unbeweglichkeit der Spirochäten erst bei der Verdünnung 1 : 1000 innerhalb von 4 Stunden ein. Es ergibt sich also auch hier wieder, daß die organischen Goldthioverbindungen eine schlechtere Wirksamkeit *in vitro* zeigen als die anorganischen. Im Gegensatz dazu ist ihre *in vivo*-Wirkung eine unvergleichlich bessere als die der anorganischen Goldverbindungen.

Die *Speicherung von Gold in Spirochäten* nach Behandlung der infizierten Mäuse mit Solganal stellten SINGER, KOTRBA und FISCHL fest. Auch *in vitro* vermögen die Spirochäten nach diesen Autoren bei Einwirkung von Solganal Gold aufzunehmen. In Gegenwart von Leberbrei ist die Speicherung des Goldes durch die Parasiten noch gesteigert. Trotz der Goldaufnahme blieben jedoch die Spirochäten beweglich und infektionstüchtig. JANCSÓ (2) beobachtete jedoch, daß *in vitro* mit Gold (Sanocrysin und Triphal) behandelte Spirochäten in ihren vitalen Funktionen geschwächt sind und aus der mit ihnen infizierten Maus alsbald verschwanden.

FELDT (5) gelang es, durch Behandlung mit subtherapeutischen Mengen und wiederholten Mäusepassagen *Recurrens*spirochäten (*Sp. obermeieri*) gegenüber Gold (Solganal) zu festigen, FISCHL und SINGER außer gegen Solganal auch gegen Sulfoharnstoff. Die gefestigten Spirochäten waren auch gegenüber anderen Goldverbindungen und Neosalvarsan unempfindlich. Das Phänomen der Festigung besteht bekanntlich darin, daß Erregerstämme, welche wiederholt der Wirkung kleiner, allmählich steigender Dosen eines Chemotherapeuticums in verschiedenen Tierpassagen ausgesetzt werden, eine Unempfindlichkeit gegenüber dem verwendeten Mittel erlangen. Die letzteren Autoren fanden, daß die gefestigten Parasiten im Tierversuch kein Gold aufnehmen oder doch bedeutend weniger als der ursprüngliche empfindliche Stamm (SINGER), so daß nach ihnen die Arzneifestigkeit auf eine Veränderung des Parasiten bzw. der Parasitenoberfläche zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu kann FELDT (6) keinen Unterschied in der Goldspeicherung eines normalen und eines gefestigten *Recurrens*stammes feststellen; in beiden Stämmen war dieselbe Menge Gold nachzuweisen. Hier sind noch weitere Versuche erforderlich, um diese Widersprüche zu klären. Nach FELDT (6) speichern auch die normalen Spirochäten nicht mehr Gold als dem Goldgehalt des Milieus (Plasma) entspricht.

Auch eine weitere charakteristische Erscheinung bei chemotherapeutischen Versuchen, nämlich das sog. „*Interferenz-Phänomen*“, wurde für das Gold nachgewiesen. Dieses Interferenzphänomen besteht bekanntlich darin, daß ein Chemotherapeuticum bei einer bestimmten Infektion durch Vorbehandlung der infizierten Tiere mit einem anderen Mittel seine Wirksamkeit verliert. So stellte BAU KIEN-HUN fest, daß durch Vorbehandlung mit Brillantgrün bei der *Mäuserecurrens* die spirochätotoxide Wirkung des Solganal aufgehoben wird, ein Befund, der von FELDT (7) neuerdings bestätigt wurde.

IX. Weitere chemotherapeutische Versuche.

(Sodoku, WEILSche Krankheit, Nagana, Opisthorchisinfektion, Poliomyelitis, Bornainfektion, Carcinom.)

Bei *Sodoku* (*Rattenbißspirillen*) sind die Goldpräparate (Sanocrysin, Krysolgan, Lopion, Solganal, Solganal B, Sulfoharnstoff) nur mäßig wirksam. Es wurde lediglich ein vorübergehendes Verschwinden der Spirillen aus dem Blut der infizierten Tiere erzielt [SCHLOSSBERGER (2), FISCHL (2)]. Sulfoharnstoff scheint am wirksamsten zu sein [FISCHL (2)]. Dagegen wird von KIHN über eine günstige Wirkung des Solganal bei der Sodoku des Menschen (Paralytiker) berichtet. Bei der WEILSchen Krankheit des Meerschweinchens konnte SEIFFERT nur bei prophylaktischer Anwendung von kolloidalem Gold eine gewisse Wirkung sehen.

Bei *Trypanosomeninfektionen* erwiesen sich die verschiedenen Goldpräparate als unwirksam. Nur der Sulfoharnstoff vermag nach FISCHL (1) als einziges Goldpräparat die Mäusestrypanosomiasis (*Trypanosoma brucei*) günstig zu beeinflussen, was auch von MENK und SCHLOSSBERGER bestätigt wurde. Eine Festigung der Trypanosomen gegen den Sulfoharnstoff konnte von den Autoren nicht erreicht werden, wohl aber waren die Trypanosomen, die mit diesem Goldpräparat lange Zeit behandelt wurden, gegenüber Neosalvarsan und Germanin gefestigt. Dagegen gelang FISCHL und FISCHL eine Festigung der Trypanosomen gegen Sulfoharnstoff. Nach SINGER und Mitarbeitern speichern Trypanosomen *in vitro* und *in vivo* das Gold des Solganal, obwohl die Mäusenagana durch dieses Präparat nicht beeinflußbar ist. Bei der Wirkungslosigkeit der Goldpräparate bei Trypanosomeninfektionen ist das von COLLIER und VERHOOG (2) beobachtete „*Goldphänomen*“ besonders bemerkenswert, weil es vielleicht doch auf ein direktes Einwirken der Goldpräparate auf die Trypanosomen hinweist. Danach steigern Goldverbindungen die Heilwirkung von Trypanosomenmitteln, wie z. B. Arsenverbindungen, Germanin, Trypaflavin, wenn die Goldverbindungen vorher oder gleichzeitig mit dem Trypanosomenmittel injiziert werden. Die stärkste Wirkungssteigerung ist durch kurze Vorbehandlung mit Gold zu erzielen, und zwar um so stärker, je mehr Gold verabreicht wird. Auro-Detoxin und Auro-Detoxin (Typ 70) waren bei dem Goldphänomen stärker wirksam als andere Goldverbindungen. Die Wirkungssteigerung tritt auch bei salvarsanfesten Trypanosomen ein, so daß bei Infektion der gefestigten Trypanosomen mit Neosalvarsan wieder eine Heilung zu erzielen ist. Das Goldphänomen wird von COLLIER so gedeutet, daß die im ersten Stadium des Abheilungsvorganges durch Neosalvarsan beobachtete Überempfindlichkeit der Parasiten durch eine Vorbehandlung mit Gold eine Steigerung erfährt, die durch direkte Goldeinwirkung auf die Parasiten zustande kommen soll. *Die Beobachtung, daß bei gefestigten Parasiten durch geeignete Goldvorbehandlung die Festigung wieder beseitigt wird, weist in besonderem Maße auf den Wert einer Kombinationsbehandlung hin.* Eine Wirkungssteigerung durch Kombination von Gold mit Arsen wurde schon in früher erwähnten Versuchen von SCHLOSSBERGER und MENK sowie DUBOIS bei der Mäusesyphilis und bei der Infektion mit *Spiroch. crociduræ* und *Spiroch. duttoni* festgestellt. Die Erhöhung des therapeutischen Effektes, die durch die Kombinationsbehandlung mit geeigneten Gold- und Arsenverbindungen bei verschiedenen Erregern festgestellt wurde, kann auch für die Klinik von Bedeutung sein.

Bei der *Affenpoliomyelitis* sahen COLLIER und VERHOOG (1) insofern eine gewisse Wirkung des Auro-Detoxin, als von zwei mit dem Belfanti-Virus nasal infizierten Rhesusaffen einer durch subcutane Behandlung mit Auro-Detoxin am Leben erhalten wurde. Eine ähnliche Wirkung ergab sich bei der *Borna-infektion des Kaninchens*. Die mit Auro-Detoxin behandelten, cerebral mit dem Borna-Virus infizierten Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren eine eindeutige Lebensverlängerung; eines der behandelten Kaninchen blieb sogar am Leben. Das Gold vermag also auch die durch verschiedene Virusarten verursachten Krankheiten zu beeinflussen.

Im Pharmakologischen Institut Heidelberg unter Leitung von Prof. EICH-HOLTZ konnte EHRHARDT einen deutlichen *vermiciden Effekt* des Auro-Detoxin auf die *Opisthorchiasis der Katze* nachweisen. Durch den Kriegsausbruch war es allerdings bisher nicht möglich, diese positiven Ergebnisse an einem größeren Material zu bestätigen (EHRHARDT unveröffentlicht). Die Beeinflussung der Opisthorchiasis der Katze ist deshalb besonders bemerkenswert, weil ein naher Verwandter des Katzenleberegels, der Clonorchis, in Japan und China in zwei Arten weit verbreitet ist und durch die Beeinflussung der Opisthorchiasis die in China geübte Goldtherapie der Clonorchiasis experimentell fundiert wird.

Bei *experimentellen Mäusetumoren* sahen NEUBERG, CASPARI und LÖHE neben anderen Metallverbindungen auch von Goldverbindungen einen günstigen Einfluß, wenn die Goldverbindungen intravenös verabreicht wurden: die Tumoren erweichen nach den Goldinjektionen sehr rasch, verflüssigen sich mehr oder weniger und werden nekrotisch. Die Einwirkung auf die Mäusegeschwulst beginnt mit einer Hyperämie, die von Blutungen in die Geschwulst gefolgt ist. SIMPSON und MARSH hingegen fanden Goldnatriumchlorid beim spontanen Mäusecarcinom ohne Wirkung. LEWIN sah von kolloidalem Gold, Goldnatriumchlorid und Goldkaliumcyanid bei Mäusecarcinom eine sehr starke Wirkung. Schon nach zwei intravenösen Injektionen kam es zu Veränderungen des Tumors, die in mehr oder weniger starken Blutungen in das Tumorgewebe, der Bildung von blutig gefärbten Zerfallsprodukten innerhalb des Tumorgewebes und Auftreten von Hohlräumen, die mit blutigen Massen und Zelltrümmern angefüllt sind, bestanden. Nach weiteren Injektionen war der Tumor in eine bröcklige und nekrotische Masse umgewandelt. In den Versuchen von FLEISHER und LOEB zeigte Goldkaliumcyanid nur einen leicht verzögerten Einfluß auf das Wachstum von Mäusetumoren, dagegen bewirkte kolloidales Gold eine stärkere Verzögerung des Tumorwachstums der behandelten Tiere. Bei einigen Tieren trat während der Periode der Goldinjektionen eine Rückbildung des Tumors ein.

X. Wirkungsmechanismus des Goldes.

Die Wirksamkeit des Goldes auf Streptokokken-, Pneumokokken- und Spirochäteninfektionen, die aber auch auf andere Infektionen übergreift, zeigt, daß das Gold einen außerordentlich weiten chemotherapeutischen Streuungskegel besitzt. Wie kommt nun diese Wirkung zustande?

Über den Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika gibt es im wesentlichen zwei Auffassungen:

1. Die Theorie der *direkten* Wirkung, nach der das Chemotherapeuticum unverändert oder mehr oder weniger umgewandelt primär die Erreger schädigt

oder gar abtötet, so daß der Organismus durch seine natürlichen Abwehrkräfte mit den lädierten, in ihrer Vitalität geschwächten bzw. mit den restlichen Erregern vollends fertig wird;

2. die Theorie der *indirekten* Wirkung, nach der das Chemotherapeuticum lediglich den Wirtsorganismus und nicht den Erreger beeinflusst, indem der gesamte Abwehrapparat unter der Einwirkung des Chemotherapeuticums eine Funktionssteigerung erfährt (UHLENHUTH, FELDT, SEIFFERT, SIEGMUND).

Die Theorie der direkten Wirkungsweise der Chemotherapeutika, die „Parasitotropie“, geht auf EHRLICH zurück, der annahm, daß durch das Chemikale die Parasiten mehr oder weniger abgetötet werden und daß die abgetöteten Keime sekundär die Bildung von Antikörpern auslösen (*Ictus immunisatorius*), wobei das Chemotherapeuticum noch stimulierend wirken kann, so daß nun auch die restlichen Erreger vernichtet werden. Bemerkenswert ist, daß also auch schon EHRLICH die Mitwirkung des Organismus bzw. eine Beteiligung der Immunitätsvorgänge am chemotherapeutischen Heilungsprozeß in Betracht gezogen hat. Die moderne Auffassung von der direkten Einwirkung der Chemotherapeutika nimmt drei Phasen an [SINGER (1), JANCÓS, SCHLOSSBERGER (3), FISCHL, DOMAGK]. Die erste Phase des Heilungsprozesses ist die Aufnahme des unveränderten oder durch die Körperzellen bzw. -säfte umgeformten Mittels durch die Parasitenzelle. In der zweiten Phase erfolgt die Umwandlung des in den Parasiten gespeicherten Mittels in ein schädigendes Agens bzw. vollzieht sich die toxische Wirkung des aufgenommenen Chemotherapeuticums, die im wesentlichen in einer Hemmung der Fermentprozesse oder Veränderung der Zellstruktur des Erregers besteht. In der dritten Phase erfolgt die Phagocytose der lädierten Erreger, die nicht abgetötet, sondern nur irgendwie geschädigt bzw. in ihren vitalen Funktionen geschwächt sind, so daß sie den Abwehrkräften des Wirtsorganismus leichter erliegen.

Die indirekte Wirkungsweise des Goldes wird schon seit vielen Jahren besonders von FELDT vertreten, nach dessen Theorie das in den reticuloendothelialen Zellen gespeicherte Gold als metallischer Katalysator die Abwehrfunktionen des erkrankten Organismus aktiviert und die Abbauprozesse sowie die Bildung von spezifischen und unspezifischen Abwehrkörpern beschleunigt. FELDT hat die Wirkung des Goldes als „nosotrop“ bezeichnet, wodurch zum Ausdruck kommen soll, daß es sich beim Gold nicht um eine direkte Einwirkung auf den Krankheitserreger, sondern um eine Wirkung auf den Krankheitsprozeß, also auf den erkrankten Organismus handelt.

Im folgenden soll nun untersucht werden, inwieweit die oben zusammengestellten experimentellen mit Goldpräparaten erhaltenen Ergebnisse die beiden Theorien belegen können.

Zunächst soll die *direkte* Einwirkung des Goldes auf die Parasiten in Betracht gezogen werden. Dafür spricht vor allem die bei den chemotherapeutischen Versuchen bei Streptokokken-, Pneumokokken- und Sprioehäteninfektionen zu Tage tretende Abhängigkeit der Wirkung von der Größe der Dosierung. Fast in allen Versuchen wird ein um so besserer Heileffekt erzielt, je größer die verabreichte Dosis war. In dieser Beziehung unterscheiden sich die chemotherapeutischen Versuche mit Goldpräparaten grundlegend von der sog. *Metallsalztherapie nach WALBUM*, bei der ein therapeutischer Effekt mit verschiedenen Metallsalzen nur dann erhalten würde, wenn die betreffenden Metallsalze in

bestimmten und verhältnismäßig minimalen Konzentrationen verwendet wurden. Während in den Versuchen von WALBUM nur eine Wirkung von mehr oder weniger unspezifischem Charakter zustande kommt, die sehr schwer reproduzierbar ist und nur bei optimaler Reizung durch sehr kleine Metallsalzkonzentrationen erhalten wird, imponiert bei den chemotherapeutischen Versuchen mit Gold die *eindeutige spezifische Wirkung*, die von den verschiedensten Autoren immer wieder bestätigt wird. Auch das Verschwinden der Erreger und das Zurückgehen der Krankheitserscheinungen ist ebenso wie die Heilungsdauer ganz offensichtlich von der Größe der einverleibten Menge des Goldpräparates abhängig. Widerspruchsvolle Resultate, die bei Verabfolgung von Dosen, die schon an der toxischen Grenze liegen, erhalten wurden, sind selbstverständlich nicht verwertbar. Auch die Tatsache, daß der therapeutische Effekt meist ein um so besserer ist, je früher die Behandlung mit Gold nach der Infektion erfolgt, während durch Spätbehandlung bei länger währender Infektion, also zu einem Zeitpunkt, wo schon Immunstoffe im Wirtsorganismus vorhanden sind, ein schlechterer Heileffekt erzielt wird, spricht für eine direkte Einwirkung des Goldes auf die Erreger. Der „Effectus contrarius“ bei großen Dosen, welcher von FELDT beschrieben wird, konnte von DUBOIS nicht bestätigt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Feststellung dieses Autors zu erwähnen, daß bei Frühbehandlung mit Gold die geheilten Tiere keine Immunität gegenüber einer Reinfektion hinterlassen, während die spätbehandelten Tiere einer solchen gegenüber immun sind. Die Wirkung der Goldpräparate bei den erwähnten Infektionen ist eine überaus rasche und tritt schon in einem Zeitpunkt ein, wo Immunstoffe normalerweise noch nicht in stärkerem Maße vorhanden sein können, während unspezifische Mittel gerade erst dann besonders wirksam sind, wenn das infizierte Tier schon mit Immunitätsvorgängen reagiert.

Diese Feststellungen, die ganz allgemein bei den chemotherapeutischen Versuchen mit Gold getroffen werden können, weisen also auf eine direkte Einwirkung des Goldes hin. Aber auch zahlreiche Einzelbefunde können als Beleg für einen direkten Angriff des Goldes am Erreger gewertet werden. So die Erhöhung der Phagocytose der Polynukleären und großen Mononukleären bei Zusatz von Goldsalzen *in vitro* (GARDÈRE und PICHAT) und die, wenn auch geringe Erhöhung der opsonischen Wirksamkeit des Serums ebenfalls bei Zusatz von Goldsalzen *in vitro* [LEITNER (3)]. N. JANCsó und H. JANCsó sprechen auf Grund ihrer Erfahrungen bei der Behandlung der Recurrens-Spirochäteninfektion mit Solganal von einer *opsoninartigen Wirkung des Goldes*. In weiteren Versuchen erbringt JANCsó bei Spirochäten den Nachweis einer direkten Einwirkung. Die mit Gold behandelten Spirochäten sind zwar beweglich, verlieren aber die Fähigkeit zum Gedeihen und Wachstum im Tierkörper. Bei intravenöser Injektion einer Suspension von Recurrensspirochäten, die 30 Minuten bei 37° mit 0,5% Sanocrysin oder Triphal behandelt und mit Serum gewaschen wurden, zeigt die Blutuntersuchung reichlich lebhaft bewegliche Spirochäten, die sich aber nicht teilen und schließlich verschwinden. Auch die Spirochäten, die aus einer mit Sanocrysin behandelten Maus nach 2½ Stunden isoliert und gewaschen wurden, zeigen nach Infektion einer zweiten Maus Degeneration und Teilungshemmung. Es erfolgt spontane Abheilung. Werden die durch Gold beeinflussten Spirochäten entmilzten und mit kolloidalem Kupfer behandelten Mäusen eingespritzt, so verschwinden sie viel langsamer und auch nur teilweise aus der

Blutbahn. Das Gold wird in den Parasiten reversibel gebunden und kann mit Serum oder Blut wieder ausgewaschen werden. Mit Sulfoharnstoff konnten Spirochäten reversibel gelähmt werden; nach Auswaschen sind sie wieder beweglich. Gegen Gold gefestigte Spirochäten konnten nur durch viermal höhere Sulfoharnstoffkonzentrationen gelähmt werden. Durch die schädigende Wirkung des Goldes auf die Parasiten werden diese offenbar für die Phagozytose vorbereitet. Diese opsoninartige Wirkung des Goldes, die aus diesen Befunden hervorgeht, spielt offenbar bei der chemotherapeutischen Wirkung der Goldpräparate bei den genannten Infektionen eine wichtige Rolle. Die auch bei Kokken beobachtete schädigende Wirkung des Goldes soll nach JANCsó [zitiert nach SCHLOSSBERGER (4)] dadurch zustande kommen, daß bestimmte Fermente der Mikrobenzelle mit dem Metall katalytisch inaktive Verbindungen bilden.

Ferner sprechen für eine direkte Einwirkung des Goldes die von COLLIER und VERHOOG (1) festgestellte Virulenzverminderung von Strepto- und Pneumokokken in vitro unter der Einwirkung von Auro-Detoxin und Leberbrei und schließlich die von VAISMAN festgestellte zerstörende Wirksamkeit des Auro-Detoxin auf das Hämolysin der Streptokokken und die hemmende Wirkung auf die Leukocidine hochvirulenter Streptokokkenstämme in vitro. Neben dieser Hemmung der Toxine nimmt dieser Autor auch für das Auro-Detoxin den gleichen Wirkungsmechanismus an wie für die Sulfonamide, nämlich die Verhinderung der Einkapselung der Strepto- und Pneumokokken [LEVADITI (2 und 3)].

Eine parasitotrope Wirkung des Goldes wird weiterhin verständlich, wenn man sich die Ergebnisse der Entwicklungshemmungsversuche im Reagensglas mit Goldpräparaten vergegenwärtigt. Wenn auch in diesen Versuchen die wachstumshemmende Wirkung der anorganischen Goldpräparate eine stärkere ist als die der in vivo besser wirkenden organischen Goldpräparate, so ergibt sich doch aus diesen Versuchen, daß letzten Endes das Gold in irgendeiner Form in vitro einen entwicklungshemmenden Effekt auszuüben vermag. Berücksichtigt man noch die wiederholt geschilderte Wirkungssteigerung durch kombinierte Anwendung von Goldpräparaten und Serum bei Pneumokokkeninfektionen sowie die Beobachtung von SINGER und FISCHL, wonach ein Gemisch von Ascorbinsäure und Goldpräparat auf Spirochäten in vitro deletär wirkt (Mäuse, die mit dem Gemisch nach einstündigem Stehen intraperitoneal infiziert wurden, erkrankten nicht), während die einzelnen Substanzen unwirksam sind, so kann man sich leicht vorstellen, daß die entwicklungshemmende Wirkung des Goldes im Organismus, noch durch andere Substanzen der Körperzellen und -säfte ergänzt, zu einem potenzierten Effekt führt, der bei der Beeinflussung einer Infektion eine wesentliche Rolle spielen kann.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß zahlreiche experimentelle Ergebnisse auf eine direkte Einwirkung des Goldes hinweisen, so die Abhängigkeit der therapeutischen Wirkung von der Größe der Dosierung, der bessere therapeutische Effekt bei frühzeitiger Behandlung gegenüber dem schlechteren bei Spätbehandlung, die Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Verschwindens der Erreger und der Krankheitserscheinungen von der Dosis, das Ausbleiben einer Immunität gegenüber einer Reinfektion nach Frühbehandlung, die opsoninartige Wirkung des in vitro zugeetzten Goldpräparates, die Virulenzverminderung, die Zerstörung der Toxine bzw. Hemmung der Toxinproduktion und endlich die mehr oder weniger ausgeprägte

entwicklungshemmende Wirkung der Goldverbindungen in vitro. Nicht eindeutig beweisend sind dagegen der Nachweis einer Speicherung des Goldes in den Mikroorganismen und die Phänomene der Festigung und Interferenz. Alle drei Erscheinungen wurden auch bei Goldpräparaten beobachtet. Die Speicherung des Goldes durch Spirochäten in vitro und in vivo ist aber nicht mehr überzeugend, seitdem man weiß, daß auch Substanzen gespeichert werden, die keinerlei therapeutische Wirkung entfalten (Speicherung von Goldpräparaten durch Trypanosomen, welche die Infektion mit diesen Erregern nicht beeinflussen). Auch die von FELDT (5) festgestellte Festigung von Spirochäten gegen Goldpräparate ist nach der Auffassung dieses Autors nicht für die direkte Wirkung beweisend, da nach FELDT (6) die gefestigten Spirochäten nicht weniger Gold aufnehmen als die normalen. Andere Autoren fanden jedoch eine wesentlich geringere Verankerung von Gold in gefestigten Parasiten als in ungefestigten (SINGER, FISCHL und KOTRBA, JANCÓS). Bei diesen Widersprüchen sind weitere Versuche zur Klärung dieser Frage erforderlich. Auch die Festigung eines Erregers gegen ein Chemotherapeuticum ist nicht immer unmittelbar auf das Mittel selbst zu beziehen, wie aus den Versuchen von SCHNITZER hervorgeht, nach denen ein in vivo gegen ein Goldpräparat gefestigter Streptokokkenstamm dem gleichen Goldpräparat gegenüber in vitro dieselbe Empfindlichkeit zeigte wie der ursprüngliche, nicht gefestigte Streptokokkenstamm. Auch das von BAU KIEN-HUN festgestellte und von FELDT (7) bestätigte „Interferenzphänomen“ wird von FELDT (7) nicht im Sinne einer direkten Einwirkung des Goldes, sondern einer Schädigung des Wirtsorganismus gedeutet. Es ist auch fraglich, ob die Ausschaltung der sonst ausgezeichneten chemotherapeutischen Wirksamkeit des Auro-Detoxin bei Streptokokkeninfektionen durch vorherige Injektion einer Mucinlösung als direkte Einwirkung des Goldes auf die Mikrobenzelle (SCHLOSSBERGER und BÄR) auszulegen ist.

Naturgemäß üben die lädierten Erreger bzw. ihre Zerfallsprodukte als Antigene einen Reiz auf den Apparat der Antikörperproduktion aus, so daß der schon von EHRLICH angenommene „Ictus immunisatorius“ beim Heilungsprozeß eine wesentliche Rolle spielen kann. Dafür spricht auch die Beobachtung von COLLIER und VERHOOG (3), wonach ein weniger stark wirkendes Goldpräparat nur eine Pneumokokkeninfektion von mittlerer Infektionsdosis zu heilen vermag, während die schwächeren und stärkeren Infektionen nicht beeinflußt werden. Bei der Infektion mit nur wenigen Erregern entsteht offenbar ein zu geringer Reiz auf die Immunitätsorgane.

Ebenso zahlreich wie die Belege für eine direkte Wirkung des Goldes sind die Erscheinungen, die eine *indirekte Wirkungsweise* stützen, ja man kann sagen, daß der Nachweis einer Wirkung des Goldes über den Organismus vielleicht noch eindrucksvoller erbracht ist als der einer parasitotropen Wirkung.

Zunächst seien die Untersuchungen erwähnt, aus denen eine Steigerung der Speichermöglichkeit des reticuloendothelialen Zellsystems nach Goldinjektionen hervorgeht. Bei Kaninchen, die wiederholt Sanocrysin injiziert erhielten, fanden RUSSU und SICHET in den reticuloendothelialen Zellen eine wesentlich stärkere Speicherung des hernach injizierten Lithiumcarmins als bei nichtbehandelten Tieren. Die Speicherung des Carmins in Leber, Milz und in den Lymphdrüsen der behandelten Tiere ist viel dichter und umfangreicher als in den entsprechenden Organen der unbehandelten Kaninchen. Auch bei mit Tuberkulose infizierten

Tieren, die mit Gold behandelt wurden, vermehrten sich die mit Carmin pigmentierten Zellen und fand die Carminfixierung in größerem Maße statt. Dabei war die Speicherung des Carmins um so größer, je mehr Sanocrysin injiziert wurde. Bei den behandelten Tieren war die Konzentrationsverminderung des Farbstoffes im Serum ebenfalls um so ausgeprägter, je mehr Gold verabreicht wurde. Aus dem rascheren Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blut geht ebenfalls das erhöhte Speicherungsvermögen des R.E.S. nach Goldbehandlung der Tiere hervor. Über eine Verstärkung der Aufnahme bzw. granulären Speicherung von Typanblau und Chinesischer Tusche nach Einverleibung von Solganal B berichtet auch SIEGMUND. Schon wenige Stunden nach Verabreichung von Gold zeigte sich ein deutliches Hervortreten und eine Vermehrung der KUPFFERSchen Sternzellen; die Speicherzellen in Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark werden größer, blähen sich auf und zeigen Vakuolenbildung. Im Verein mit SIEGMUND findet SCHRÖDER nach Goldinjektionen eine Vermehrung der aktiven Mesenchymzellen und die Neubildung von Blutzell-elementen. Es kommt zu einer Ablösung und Neubildung der Makrophagen, die als Monocyten in die Blutbahn gelangen. Nach FOCHI und RIGNANI beantwortet das reticuloendotheliale System die durch die Goldverabfolgung gesetzte Reizung mit Hyperplasie und Neubildung.

Diese Befunde zeigen, daß kurze Zeit nach der Injektion von Goldpräparaten eine Aktivierung des R.E.S. erfolgt, die sich am eindrucksvollsten in einer Steigerung der Phagocytose und Vermehrung der Mikro- und Makrophagen äußert.

Es ist hier nicht der Ort, auf die Funktion des reticuloendothelialen Zellsystems (ASCHOFF) oder, in erweitertem Sinne, des aktiven Mesenchyms (SIEGMUND) einzugehen, nur kurz sei erwähnt, daß das R.E.S. eine Gruppe von Zellen umfaßt, die die Fähigkeit besitzen, elektronegative Kolloide oder auch größere Massenteile, die parenteral in den Organismus eingeführt werden, zu speichern. Sie bilden morphologisch ein Netz von Zellen, in die sich der Blut- und Lymphstrom ergießt oder sind als Uferzellen der Capillaren gelagert. Zu dem R.E.S. gehören die Reticuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Capillaren der Leberläppchen, der Blutsinus der Milz, der Capillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und der Hypophyse, die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Lymphknoten und des übrigen lymphatischen Gewebes, ferner die beweglichen Bindegewebszellen (Histiocyten), die Splenocyten der Milzpulpa und die Monocyten des Blutes, die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße und schließlich die gewöhnlichen Bindegewebszellen (Fibrocyten). Das Speicherungsvermögen der Zellen nimmt dabei ungefähr in dieser Reihenfolge ab. Nach SIEGMUND ist die Ausdehnung des Speicherzellensystems nicht streng begrenzt, sondern erweitert sich gemäß der funktionellen Belastung, so daß auch aus indifferenten pluripotenten Keimlagern und ruhenden Elementen des lockeren Bindegewebes Speicherzellen entstehen können. Als wesentlichste Funktion dieses Zellsystems wird neben seiner Rolle im intermediären Eiweiß-, Lipoid- und Eisenstoffwechsel das Abfangen der Keime, ihre Verdauung und Ausscheidung, die Entstehung von spezifischem Granulationsgewebe, die Bildung der bactericiden Stoffe im Blut, die Unschädlichmachung von Toxinen, die Produktion von Antikörpern wie Opsonine, Bakteriotropine, Agglutinine, Präcipitine, Lysine, Antitoxine, ABDERHALDENSche Abwehrfermente usw., kurzum *die gesamte Injektionsabwehr* angesehen.

Eine gesteigerte Phagocytose ist zweifellos für den Heilungsvorgang sehr wesentlich, denn die Eliminierung der Keime durch die reticuloendothelialen Zellen ist einer der wichtigsten Abwehrvorgänge, dessen Bedeutung noch dadurch erhöht wird, daß er schon unmittelbar nach der Infektion einsetzen kann.

Eine Aktivierung des Mesenchyms durch Gold zeigt sich auch in zahlreichen weiteren Erscheinungen. So treten nach SIEGMUND bei frühzeitiger Anwendung von Gold bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen zellige Tuberkel gegenüber Verkäsungen hervor. Ferner erhellt aus der Erhöhung der Sauerstoffatmung in Milz und Leber nach Goldeinverleibung eine Steigerung der Stoffwechselfvorgänge in den Zellen des R.E.S. Ein beschleunigter Abbau der Erreger bzw. der Toxine ist naturgemäß für den endgültigen Heilungsvorgang von größter Bedeutung. WARBURG fand schon früher, daß Gold in Konzentrationen von $\frac{1}{100000}$ Grammatom Gold in 1 Liter Seewasser die Oxydationsgeschwindigkeit in befruchteten und unbefruchteten Eiern von *Strongylocentrotus* beschleunigt.

Weiterhin wurde wiederholt eine Erhöhung der Antikörperbildung im mit Gold behandelten Organismus festgestellt. So erhöht sich bei gesunden und besonders bei tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinchen nach Goldverabfolgung der Opsonintiter [LEITNER (3)]. Bei Kaninchen, die mit Hammelerythrocyten immunisiert wurden, zeigte sich nach Auro-Detoxininjektionen eine wesentliche Zunahme des Hämolytintiters [COLLIER (1)]. Schließlich wurde bei Staphylokokkeninfektionen durch Goldbehandlung der Kaninchen eine deutliche Erhöhung des Agglutinintiters erzielt (DUHAMEL und THIEULIN). Auf eine Steigerung der Antikörper im Serum weisen auch die Erhöhung der bactericiden Wirkung des Serums und Urins von Tuberkulösen nach Goldinjektionen (COURMONT, GARDÈRE und PICHAT) und die erhebliche Steigerung der bactericiden Kraft des Blutes in den ersten Stunden nach der Goldverabfolgung hin (SIEGMUND). Ferner tritt nach Goldbehandlung der Laboratoriumstiere eine Verschiebung der Bluteiweißkörper nach der grobdispersen Seite, eine Vermehrung der Serumglobuline und des Fibrinogens ein, verbunden mit einer Änderung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Auch die von COLLIER (4) festgestellte Erhöhung der Immunität bei der Immunisierung von Kaninchen mit lebenden oder abgetöteten Pneumokokken durch Goldinjektionen zeigt, daß das Gold die Bildung von Immunstoffen zu fördern vermag. Daß diese Vorgänge schon außerordentlich rasch vor sich gehen können, geht aus Untersuchungen von FELDT und SCHÄFER hervor, die zeigen konnten, daß die Reaktion des hämatopoetischen Gewebes auf die Recurrensinfektion sich schon in den ersten Stunden vollzieht und durch Gold in ganz kurzer Zeit zur Norm zurückgeführt wird. Auf eine Stimulierung des Abwehrapparates weist auch die Unschädlichmachung von Toxinen hin. So gelingt es, bei tödlicher Vergiftung von Kaninchen mit Kobragift durch subcutane oder intramuskuläre Injektion von Goldchloridlösungen die Tiere zu retten (CALMETTE), und, wie schon früher erwähnt, mit abgetöteten Tuberkelbacillen vorbehandelte Kaninchen vor der letalen Wirkung einer intravenösen Injektion von Alttuberkulin durch wiederholte Goldinjektionen zu schützen (ATKIN).

Als weiterer Beleg für die indirekte Wirkungsweise des Goldes könnte vielleicht auch die Herabsetzung der chemotherapeutischen Wirkung von Goldpräparaten nach Einengung bzw. Ausschaltung des R.E.S. [FELDT und SCHOTT, KRÖÖ und JANCÓS, JANCÓS (2), BASKIN] gewertet werden. Allerdings kann

man hier auch mit JANSÓ und SCHLOSSBERGER der Meinung sein, daß die durch Gold primär geschädigten Erreger nicht mehr von den in ihrer Funktion gehemmten Reticuloendothelien beseitigt werden können, so daß eine Abheilung der Infektion nicht möglich ist. Ferner wird als Beleg für die indirekte Wirkung des Goldes die Unmöglichkeit einer Beeinflussung der sog. „unnatürlichen Infektion“, nämlich der Infektion der Maus mit Hühnerspirochäten (WAGNER) herangezogen. Aber auch hier kann entgegengehalten werden, daß der Organismus durch die unnatürliche Infektion nicht in Mitleidenschaft gezogen wird und daher nicht mit Abwehrmaßnahmen reagiert, so daß es nicht zur Bildung von Immunstoffen kommt und die (durch Gold geschädigten) Erreger nicht beseitigt werden können. Die beiden letzterwähnten Erscheinungen können also keinesfalls als Nachweis einer indirekten Wirkungsweise der Goldpräparate dienen.

Allein schon die elektive Speicherung des Goldes im R.E.S. der infizierten Tiere und die Anreicherung des Goldes in den perifokalen Entzündungsgebieten lassen eine Wirkung des Goldes über dieses Organsystem als naheliegend erscheinen. Die gesteigerte Speicheringfähigkeit des Mesenchyms nach Goldinjektionen, die Vermehrung der mobilen und immobilen Phagocyten, die Erhöhung der Antikörperbildung (Opsonine, Lysine, Agglutinine usw.), die Steigerung der bactericiden Kraft des Blutes und des Urins, die schon bei Injektionen kleinster Goldmengen erfolgt und auch noch anhält, wenn im Urin kein Gold mehr nachzuweisen ist, kurzum die Aktivierung des gesamten Abwehrapparates belegen in eindrucksvoller Weise einen indirekten Wirkungsmechanismus des Goldes. Die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber der Krankheitsursache wird durch Gold gesteigert, und es erfolgt eine Umstimmung des Körpers. Die veränderte Reaktionslage bedingt eine abgewandelte Ansprechbarkeit des Organismus, die allerdings auch eng mit dem vegetativen Nervensystem verknüpft ist.

Es darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß die Erscheinungen einer Aktivierung des Mesenchyms bekanntlich auch durch andere Mittel als Gold, nämlich durch *elektro-negative Kolloide*, insbesondere Proteinkörper, aber auch andere Metalle hervorgerufen werden können. So wurde nach Injektion von körperfremdem Eiweiß ebenfalls eine Volumenzunahme und Vermehrung der reticuloendothelialen Zellen, eine gesteigerte Speicherung und eine erhöhte Antikörperproduktion gesehen (HEINLEIN). Die Aktivierung des mesenchymalen Stoffwechselapparates und der Abwehreinrichtungen durch Gold erscheint also als unspezifischer Vorgang im Sinne einer Protoplasmaaktivierung nach WEICHARDT. FELDT führt, wie schon erwähnt, die Steigerung der unspezifischen und spezifischen Abwehrleistungen schon seit langem auf eine katalytische Funktion des Goldes zurück. Neuerdings nimmt dieser Autor (FELDT und BECKSTROEM) neben einer katalytischen Einwirkung auch eine direkte Wirkung des Goldes auf den Parasiten an, und zwar ebenfalls in katalytischem Sinne. Durch die Steigerung der Stoffwechselforgänge und demgemäß der Vitalität des Erregers soll es zu einer erhöhten Aufnahme der Immunstoffe des Wirtstieres kommen.

Man darf jedoch nicht außer acht lassen, daß das Gold wie die meisten Schwermetalle als ausgesprochenes Fermentgift wirken kann.

Auf Grund der Reaktion des Goldes und anderer Schwermetalle mit der Sulphydrylgruppe des Glutathions führen VOEGTLIN und Mitarbeiter die Toxizität der Schwermetalle auf eine Störung des Glutathiongleichgewichts in den Zellen

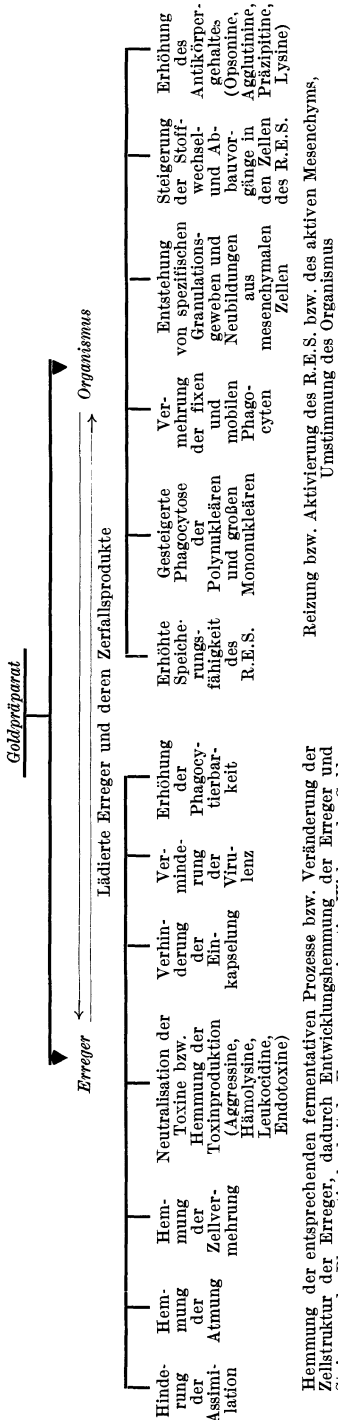
zurück. Bekanntlich ist das Glutathion bzw. die Sulfhydrylgruppe ein Aktivator für zahlreiche Stoffwechselforgänge. Am augenfälligsten tritt die aktivierende Rolle der Sulfhydryle bei proteolytischen Prozessen hervor. So werden die Proteinase der pflanzlichen und tierischen Gewebe, das Papain bzw. Kathepsin, durch Sulfhydrylverbindungen aktiviert. Dabei scheint die aktivierende Sulfhydrylgruppe nicht nur vom Glutathion geliefert zu werden, sondern auch an das hochmolekulare Trägerprotein der Enzyme gebunden zu sein (BERSIN). Auch die Urease, ein Enzym, das den Harnstoff aufzuspalten vermag, wird ebenso wie die Arginase, deren Wirksamkeit bei Kernteilungsvorgängen in Vordergrund tritt, durch Sulfhydryle aktiviert. Das Schwermetall kann also nicht nur am Glutathion angreifen, sondern auch an den Sulfhydryl- und Disulfidgruppen der körpereigenen Proteine, insbesondere der Trägerproteine bestimmter Fermente [FLEISCHMANN (2)]. Aber auch mit den Proteinase der bakteriellen und anderer Erreger kann das Gold in dieser Weise reagieren. Die Inaktivierung dieser Proteasen durch Schwermetalle wurde wiederholt festgestellt. Aber auch andere Fermentprozesse können durch Gold gehemmt werden, z. B. die Dehydrierungsvorgänge in Trypanosomen, wie von SINGER (2) nachgewiesen werden konnte. Es soll hier nicht auf die Frage eingegangen werden, welche Toxine mit Fermenten identisch sind bzw. inwieweit die toxische Wirkung auf eine fermentative Tätigkeit zurückzuführen ist (WAGNER-JAUREGG). Es steht jedoch fest, daß die Fermente der Erreger, insbesondere die Proteinase, am Zustandekommen bzw. an der Pathogenität einer Infektion in hohem Maße beteiligt sind (WOHLFEIL). Es ist also nicht ohne weiteres berechtigt, die Aktivierungsvorgänge des R.E.S. durch Gold unmittelbar als katalytische Wirkung des Goldes bzw. der Goldpräparate zu erklären, ehe nicht die katalytische Wirksamkeit des Goldes bei übersichtlichen enzymatischen Prozessen hinreichend erwiesen ist, so verlockend es auch sein mag, die Goldpräparate bzw. Chemotherapeutika als körperfremde Wirkstoffe mit den Biokatalysatoren zu vergleichen oder gar als den Co-Fermenten ähnliche Substanzen zu betrachten, die durch Bindung an die Körperproteine, welche die Funktion eines Trägers oder Schleppers ausüben, wirksam werden. WEICHARDT führt bekanntlich die Aktivierung der Zellfunktion nach parenteraler Verabreichung von Reizkörpern auf sekundär im Körper entstehende Spaltprodukte bzw. Wirkstoffe zurück. Gerade bei Injektion von Gold und anderen Schwermetallen können durch den damit verbundenen mehr oder weniger starken Zellerfall und anormalen Eiweißabbau aktivierende Spaltprodukte bzw. Wirkstoffe entstehen, die dann zu einer Leistungssteigerung führen. BÜNGELER vergleicht die Wirkung der Reizkörper mit einer leichten Entzündung des gesamten Reticuloendothels (zitiert nach WEICHARDT). Ferner ist darauf hinzuweisen, daß die durch Goldbehandlung erzielte Umstimmung nicht nur derjenigen mit anderen Reizkörpern erhaltenen ähnlich ist, sondern auch derjenigen, die durch organisierte Antigene erreicht wird, wie z. B. der von BIELING (mit SCHWARTZ) beschriebenen Umstellung, die eine Injektion von abgetöteten bzw. avirulenten KOCH-Bacillen beim Kaninchen gegenüber Nachinfektionen mit den verschiedensten Erregern hervorruft. Man kann also vorerst nur sagen, daß das Gold einen Reiz auf das R.E.S. ausübt, der prinzipiell demjenigen elektro-negativer Kolloide oder anderer Schwermetalle gleicht, wenn auch zweifellos qualitativ erhebliche Unterschiede in der Reizwirkung der verschiedenen Mittel vorhanden sind. Solche Unterschiede zeigen sich

schon innerhalb der Proteinkörpergruppe, besonders aber bei der sog. Metallsalztherapie nach WALBUM und auch bei den chemotherapeutisch wirksamen Metallen, wie Arsen, Antimon, Wismut, Gold usw. In diesem Zusammenhang ist noch zu bemerken, daß man schließlich mit jedem Reizkörper das reticulo-endotheliale System auch lähmen bzw. blockieren kann, wenn man ihn in hinreichend großen Mengen injiziert. Andererseits kann die das R.E.S. lähmende Wirkung der blockierenden Substanzen zu einer stimulierenden werden, wenn man sie in kleinen Dosen verabfolgt. Selbst als klassische Blockademittel bekannte Stoffe, wie kolloidales Kupfer und Tusche, können zu einer Aktivierung des Mesenchyms führen, wenn sie nur in kleinen Mengen injiziert werden. Zu betonen ist jedenfalls, daß das eigentliche Agens der stimulierenden Wirkung des Goldes noch vollkommen im dunkeln liegt und eine katalytische Funktion des Goldes im engeren Sinne noch nicht hinreichend belegt ist. Im weiteren Sinne kann selbstverständlich jeder Reiz auf ein katalytisches Geschehen zurückgeführt werden (MITTASCH).

Wenn man die experimentellen Ergebnisse bei den Spirochäten-, Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen überblickt, so fällt es einem schwer, diese nur mit einer *unspezifischen Wirkungsweise* des Goldes erklären zu wollen. Es muß noch ein *weiterer Faktor* hinzutreten, um eine derart eindeutige chemotherapeutische Wirkung bei bakteriellen und Spirochäteninfektionen zu erhalten. *Alles spricht dafür, daß dieser Faktor eben die direkt schädigende Wirkung des Goldes auf den Erreger ist.* Es konnte ja gezeigt werden, daß zahlreiche Erscheinungen diese unmittelbare Einwirkung des Goldes belegen. *Die Auffassung, daß das Gold einerseits auf den Organismus aktivierend und andererseits auf den Erreger schädigend wirkt, birgt keinen Widerspruch in sich,* denn was für den Mikroorganismus eine Schädigung bedeutet, kann, wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, für den Makroorganismus auf Grund der elektiven Speicherung des betreffenden Agens im R.E.S. und den damit verbundenen Reaktionen einen Reiz darstellen, der sich für den Heilungsprozeß günstig auswirkt. *Es liegt daher nahe, die chemotherapeutische Wirkung des Goldes durch eine Einwirkung sowohl auf den Wirtsorganismus als auch auf den Erreger zu erklären.* Dabei ergeben sich etwa die im folgenden Schema zusammengestellten Möglichkeiten, die größtenteils experimentell belegt sind.

Diese Erklärungsweise stimmt mit den Anschauungen anderer Autoren überein. So kommt nach OESTERLIN den Chemotherapeuticis ein „toxikologischer“ und „immunisatorischer“ Faktor zu und „erst die Summe dieser beiden Faktoren ist imstande, die Abheilung der betreffenden Krankheit zu erreichen.“ SCHILLING ist der Ansicht, „daß alle Varianten von der direkten Entwicklungshemmung und Abtötung des Parasiten bis zur stärksten Anregung der Abwehrvorrichtungen des Wirtes, wobei die direkte Einwirkung des Chemikale auf den Parasiten weit in den Hintergrund tritt, vorkommen“. *Das Wesen der Chemotherapeutica besteht offenbar im Gegensatz zu dem der Desinfektionsmittel, mit denen es bekanntlich nicht möglich ist, eine Infektion durch Allgemeinbehandlung zu beeinflussen, und zu dem der unspezifischen Reizkörper gerade darin, daß es gleichzeitig auf den Erreger schädigend und auf den Organismus stimulierend wirkt.* Selbst die Autoren, die den primären Angriffspunkt des Goldes (und anderer Chemotherapeutika) am Erreger sehen, müssen zugeben, daß durch die Bindung des Goldes (und auch anderer Chemotherapeutika) an Körper-

Chemotherapeutische Wirkung des Goldes.



eiweiß die körpereigenen Proteine alteriert körperfremd und so zu Antigenen werden. Eine Bindung der Chemotherapeutika insbesondere an die Serumproteine und deren Schleppernatur ist heute allgemein anerkannt (BENNHOLD). Von den Goldverbindungen liegen in dieser Hinsicht aufschlußreiche Untersuchungen von v. ISSEKUTZ und LEINZINGER vor. Diese Autoren stellten in Dialysierversuchen mit Serum, das mit Goldsalzen versetzt war, fest, daß die Goldverbindungen mehr oder weniger im Serum verankert werden. Nur ein gewisser Prozentsatz der zugesetzten Goldverbindungen dialysierte, und zwar sind bei:

Sanocrysin	70—75%	dialysabel
Goldkaliumcyanid	40—50%	„
Solganal B	12,6%	„
Natriumaurichlorid	1,7%	„
Solganal	9,6%	„
Krysolgan	3,7%	„
Triphal	12,0%	„

Die meisten Goldverbindungen werden also größtenteils an die Serumproteine gebunden und zwar nach den Befunden der genannten Autoren im wesentlichen an das Serumalbumin, zum geringeren Teil an die Serumglobuline. Die schon früher erwähnte Verhinderung bzw. Verzögerung der Blutgerinnung durch Goldpräparate weist darauf hin daß das Gold auch mit dem Fibrinogen in Beziehung treten kann. Durch die Schlepperfunktion der Serumproteine entstehen jedenfalls zwangsläufig körperfremde Goldeiweißverbindungen und damit Antigene, die als Reizkörper zur Wirkung gelangen. *Damit ist aber mit der direkten Wirkung ganz automatisch eine unspezifische Protoplasmaaktivierung im Sinne von WEICHARDT gekuppelt.*

Naturgemäß ist es schwer zu entscheiden, welcher Wirkungsmechanismus beim chemotherapeutischen Heilungsvorgang der primäre bzw. der wichtigere ist. Wenn man die klinische Anwendung der Goldpräparate in den üblichen kleinen Dosen und in relativ großen Intervallen in Betracht zieht so möchte man annehmen daß bei der Gold-

behandlung des Menschen die Aktivierung des Mesenchyms durch Gold im Vordergrund steht. Die meisten Tuberkuloseärzte sind ja auch der Ansicht, daß die Goldtherapie eine Reizkörpertherapie ist. Auch bei der Goldbehandlung der Infektarthritis scheint in erster Linie die Reizkörperwirkung eine Rolle zu spielen. Andererseits ist aber die spezifische Wirkung des Goldes gerade bei dieser Krankheit nicht zu übersehen, denn die Erfolge der Goldtherapie der Infektarthritis sind mit keinem der üblichen unspezifischen Reizkörper zu erreichen. Auch bei der Behandlung der Tuberkulose, des Lupus erythematoses, der anderen atypischen Tuberkulide usw. zeigt das Gold eine Wirkung, die weit über diejenige hinausgeht, die bei diesen Krankheiten mit einer unspezifischen Reizkörpertherapie zu erzielen ist. Die Wirkung des Goldes als Spezificum bei den genannten Krankheiten zeigt jedenfalls, daß auch beim Menschen wie in den Tierversuchen die direkte Einwirkung auf den Erreger nicht außer acht gelassen werden darf.

Es erhebt sich schließlich noch die Frage, ob und inwieweit nach der Injektion eines Goldpräparates im Organismus eine besondere Wirkungsform des Goldes existiert. Die prophylaktische Wirkung der Goldverbindungen bei Streptokokken-, Pneumokokken- und Recurrensspirochäten-Infektionen der Versuchstiere ist nur von kurzer Dauer und beträgt bei den wirksamsten wasserlöslichen Goldverbindungen höchstens 24—48 Stunden. Da andererseits ein großer Teil des verabfolgten Goldes in dieser Zeit noch nicht ausgeschieden wird sondern im Organismus gespeichert bleibt, und zwar vorwiegend entweder als metallisches Gold oder als Goldsulfid, kann den Speicherformen des Goldes bei diesen Modellinfektionen keine wesentliche chemotherapeutische Wirksamkeit zukommen. In der Tat sind auch elementares Gold in Form der kolloidalen Lösungen und Goldsulfid bei den genannten Infektionen sogar wie unwirksam. Bei Verabreichung von wasserunlöslichen Goldverbindungen war die prophylaktische Wirkung, wenigstens bei der Recurrensinfektion, wesentlich verlängert. Offenbar kreist also bei Goldverbindungen, deren Resorption verzögert ist, längere Zeit „aktives Gold“ im Organismus. Bei leicht resorbierbaren Verbindungen scheint dagegen das „aktive Gold“ sehr rasch ausgeschieden oder in inaktiver Form gespeichert zu werden. Die Abhängigkeit der chemotherapeutischen Wirksamkeit der verschiedenen Goldpräparate von der chemischen Konstitution, die eindeutig aus den Ergebnissen bei den verschiedenen Modellinfektionen hervorgeht und die, wie wir nachweisen konnten, auch durch die Molekülgröße bedingt ist, beruht vielleicht auch auf der Bildungsmöglichkeit dieser Reaktionsform des Goldes. Die bessere Wirkung der subcutanen bzw. intramuskulären Einverleibung gegenüber der intravenösen weist ebenfalls auf ein längeres Bestehen der aktiven Formen bei allmählicher Resorption hin, während bei intravenöser Injektion das Gold offenbar rascher ausgeschieden bzw. in die chemotherapeutisch unwirksamen Formen umgewandelt wird. Man könnte daraus die Folgerung ziehen, daß es für die Klinik zweckmäßiger ist, kleinste Goldmengen intramuskulär oder noch besser subcutan öfters zu injizieren als größere Goldmengen in längeren Intervallen. Leider liegt der Abbau der Goldpräparate bis zum metallischen Gold bzw. Goldsulfid völlig im dunkeln, so daß man über die eigentliche Wirkungsform des Goldes noch gänzlich im unklaren ist. Zweifellos kann das gespeicherte Gold auch weiterhin einen Reiz auf das reticuloendotheliale System ausüben und demgemäß, besonders bei chronischen

Erkrankungen, einen therapeutischen Effekt entfalten. Bei den akuten Infektionen der Versuchstiere scheint jedoch diese Reizwirkung für die Beeinflussung der Infektionen nicht entscheidend zu sein, sondern die Bildung einer Reaktionsform des Goldes, die unmittelbar den Erreger trifft.

XI. Über die Goldtherapie und die Nebenwirkungen des Goldes.

Die Goldtherapie entwickelte sich meist rein empirisch, mitunter gaben aber auch erst experimentelle Befunde den Anstoß zur klinischen Verwendung des Goldes. Im Hinblick auf die *Tuberkulose* wurden in der Klinik schon weit früher in viel größerem Maße Erfahrungen gesammelt als auf experimentellem Wege. Die moderne Goldtherapie der Tuberkulose wird ja nun seit mehr als 25 Jahren ausgeübt. Seit den ersten Veröffentlichungen im Jahre 1913 ist eine kaum mehr zu übersehende Literatur über die Goldbehandlung der Tuberkulose erschienen, die hier nicht im einzelnen Erwähnung finden kann (zusammenfassende Literatur: LEITNER, HINAULT und MOLLARD). Die großen Erwartungen insbesondere der dänischen Forscher sind zwar nicht in Erfüllung gegangen und erhebliche Rückschläge blieben nicht aus. *Aber man kann heute doch sagen, daß sich die Goldbehandlung der Tuberkulose mehr und mehr durchgesetzt hat* (vgl. auch SCHEDTLER, Aussprache Goldbehandlung bei Tuberkulose und Rheumatismus; BACMEISTER, KOCH, BACH und BERR, BALZER und DOSQUET). Sie vermochte allerdings nicht die Sanatoriums- oder Kollapstherapie zu ersetzen, vielmehr stellt sie eine weitere wirksame Behandlungsweise neben und in Kombination mit den beiden genannten dar. Mit der Goldtherapie wird immer wieder auch dort noch ein Fortschritt in der Heilungstendenz gesehen, wo andere Mittel keine Besserung mehr bringen. Der Heilerfolg wird im allgemeinen rascher erreicht und die Zahl der Dauerheilungen ist eine größere als ohne Gold. Besonders bewährt hat sich die Goldbehandlung bei bilateralen Prozessen, bei denen sie den doppelseitigen Pneumothorax ersetzt, ferner kombiniert mit der Kollapstherapie, um deren Wirkung zu verstärken, bei einseitigen Prozessen das Auflackern schlummernder Herde der anderen Seite bei Anlegung des Pneumothorax zu verhindern und schließlich die Kollapstherapie unter besseren Bedingungen anzuwenden und um neuen Schüben vorzubeugen. Ferner ist Gold dann angezeigt, wenn eine Kollapstherapie infolge der Ausdehnung der Erkrankung, wegen stärkerer Pleuraadhäsionen oder infolge der Ablehnung des Kranken nicht möglich ist. Auch in solchen Fällen, in denen beständig erhöhte Temperaturen, dauernde Bacillenausscheidung oder anhaltende toxische Symptome auf einen Mangel an Rückbildungsfähigkeit hinweisen, ist die Goldbehandlung am Platze. Sie wird auch sonst bei mittelschweren bis schweren Fällen empfohlen unter der Voraussetzung, daß der Organismus noch eine genügende Reaktionsfähigkeit besitzt. Bei exsudativen oder teilweise exsudativen Formen ist eine vorsichtiger Dosisierung angebracht, wie ja naturgemäß die Behandlung um so einschleichender durchgeführt werden muß, je reaktiver der Krankheitsprozeß ist. Durch das Gold soll der Organismus zu produktiven und fibrösen Reaktionen angeregt werden, um eine Resorption oder Kapselung des Herdes bzw. narbige Abheilung zu erzielen. Hochfieberhaft exsudative und miliare Tuberkulosen sowie großkavernöse und stark verkäsende Prozesse sind von der Goldtherapie auszuschließen. Kachexie ist ebenso wie die Darmtuberkulose eine absolute

Kontraindikation. Besondere Sorgfalt ist auch bei der Kindertuberkulose erforderlich.

Unter der Goldtherapie erfolgt ein allmählicher Rückgang des Fiebers, des Hustens, der Rasselgeräusche, der Sputummenge, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Nachtschweiße. Es stellt sich eine Besserung des Blutbildes und zum Teil des Röntgenbefundes ein. Das Allgemeinbefinden bessert sich und es zeigt sich eine Gewichtszunahme. Ein Teil der behandelten Patienten wird unter der Einwirkung des Goldes bacillenfrei, und zwar in einem Ausmaß und in einer Kürze der Zeit, wie sie mit anderen Behandlungsmethoden nicht beobachtet werden. Nach den Angaben der Literatur werden etwa 50—60% der Fälle durch die Goldbehandlung gebessert. Von einzelnen Autoren wird die kombinierte Anwendung von Gold mit Tuberkulin (KUTSCHERA-AICHBERGEN, MAYRHOFER u. a.) oder mit Tuberkelbacillen (KUTSCHERA-AICHBERGEN) bzw. mit einer spezifischen Vaccine (SCHRÖDER) oder von Gold mit Wismut empfohlen.

Sehr günstig wirkt das Gold bei der *Kehlkopftuberkulose* (AROLD, BECK u. a.), hauptsächlich dann, wenn sich noch keine ausgedehnteren geschwürigen Zerfallserscheinungen zeigen, und bei der *Augentuberkulose*; auch über Erfolge bei *Urogenitaltuberkulose* sowie *tuberkulösen Erkrankungen der Lymphknoten, Knochen, Gelenke und anderer Organe* durch die Goldtherapie wird berichtet.

Beim *Lupus vulgaris* hat sich das Gold im allgemeinen nicht bewährt. Einzelne günstige Beobachtungen wurden später nicht bestätigt. Mitunter wird über ein Austrocknen der Ulcerationen und eine Besserung des Allgemeinbefundes berichtet, so daß die Goldbehandlung als Unterstützungstherapie in Frage kommen kann. Allerdings darf beim *Lupus vulgaris* das Gold nur in allerkleinsten Dosen und mit größter Vorsicht verabfolgt werden, da manche *Lupus vulgaris*-Fälle auf Gold außerordentlich stark reagieren.

Dagegen werden die atypischen Tuberkulide durch Gold außerordentlich günstig beeinflusst. So wurden bei Erythema induratum Bazin, Granuloma annulare, papulonekrotischen Tuberkuliden, Angiolupoid, Sarkoiden, Lupus pernio, Lichen scrofulosorum und Lupus erythematodes gute Erfolge gesehen.

Der *Lupus erythematodes* wurde wohl erstmals 1913 von RUETE mit Gold behandelt. In den 20er Jahren wird dann die Goldtherapie des *Lupus erythematodes* besonders nach den Veröffentlichungen von MARTENSTEIN immer mehr angewandt. Heute liegt eine umfangreiche Literatur über die Erfahrungen mit Gold bei dieser Krankheit vor (zusammenfassende Literatur: LEBEUF und MOLLARD, HASSENPLUG, SCHAMBERG und WRIGHT). Der größte Teil der Autoren kommt zu dem Urteil, daß die Goldtherapie des *Lupus erythematodes* allen anderen Behandlungsformen überlegen ist und daß in einem hohen Prozentsatz der Fälle Heilung bzw. Besserung erzielt wird. Auch schon seit vielen Jahren erkrankte Patienten wurden durch Gold noch beeinflusst. Die Behandlungsdauer beträgt durchschnittlich 7—10 Wochen. Rezidive sprechen auf eine zweite Goldkur im allgemeinen gut an. Die Dosierung ist vorsichtig zu gestalten, damit Exacerbationen vermieden werden.

Die Behandlung der *Lepra* mit Gold wurde schon vor Jahrhunderten ausgeübt. So beschreiben im 15. Jahrhundert JOHANNES CUBA und LONICEROS die innerliche Verabreichung von Gold zur Bekämpfung der Lepra. Von PARACELSUS wurde auch die äußerliche Behandlung lepröser Geschwüre mit Gold

empfohlen. Die *moderne Goldtherapie der Lepra* wird 1915 durch eine Mitteilung von AZUA und QUIROS eingeleitet, die in einem Fall von Lepra mixta Goldkaliumcyanid verwendeten, nachdem ein Jahr zuvor SPIESS und FELDT auf Grund ihrer Versuche bei der Tuberkulose und der engen Analogien des Tuberkelbacillus und des HANSENSCHEN Bacillus auf eine vermutliche Wirkung des Goldes auch bei der Lepra hingewiesen haben. Die Toxizität des Goldkaliumcyanids verhindert jedoch eine weitere Anwendung des Präparates. Erst durch die Einführung der weniger toxisch wirkenden Thiogoldverbindungen in die Therapie wurde ein Fortschritt auch in der Goldbehandlung der Lepra ermöglicht.

SCHNAUDIGEL war wohl der erste, der auf den günstigen Einfluß des Goldes bei Lepra besonders hingewiesen hat. Bei einem schweren, mit Augenaffektionen komplizierten Leprafall erzielte er durch intravenöse Injektionen von Krysolgan eine deutliche Besserung hauptsächlich der Augenerscheinungen. Nachdem HOFFMANN über ein weiteres günstiges Ergebnis berichtete, stellt auch KUPFFER in jahrelangen Versuchen eine eindeutige Heilwirkung des Goldes bei der Lepra fest. Gleichzeitig veröffentlicht HOFFMANN über gute Erfolge bei leprösen Affektionen der Augen, aber auch bei der Allgemeinbehandlung der Lepra mit Krysolgan. Weitere Erfahrungen, auch mit den anderen Thiogoldverbindungen konnte eine Reihe von Autoren sammeln (PALDROCK und Mitarbeiter, EUBANAS und DE VERA, OTSUKA, AMES, SULK, AUBIN, COCHRANE, MUIR, ALFRED, HASHIMOTO und KINOSHITA u. a.).

PALDROCK kombiniert die Goldbehandlung mit der Vereisung der Leprome mit Kohlensäureschnee und erzielt recht befriedigende Resultate. Andere Autoren bevorzugen die Kombination mit Chaulmoograöl und seinen Derivaten. Es soll jedoch nicht verschwiegen werden, daß auch vollkommen negative Ergebnisse erhalten wurden (JEANSELME und BURNIER, SÉZARY, DÉROT und GUÉDÉ, LEBEUF, PANETH, DUBOIS), so daß die Goldbehandlung der Lepra nicht einstimmig anerkannt ist. Um so auffallender sind die Befunde von GOLOVINE, der mit Auro-Detoxin die Lepra in allen Stadien außerordentlich günstig beeinflussen konnte. Sämtliche Fälle wurden gebessert und die Wirkung des Goldes trat schon in kurzer Zeit ein. Bei allen 10 mit Auro-Detoxin behandelten Kranken waren die Leprabacillen im Nasensekret nicht mehr nachzuweisen, es zeigte sich nicht ein einziger Versager.

Besonders dramatisch vollzog sich die Entwicklung der *Goldtherapie der Infektarthritis bzw. des chronischen Gelenkrheumatismus*. Wie schon früher erwähnt, wurde auf Grund der Befunde von SCHIEMANN und FELDT bei der experimentellen Streptokokkeninfektion das Gold ab 1926 in der UMBERSCHEN und KRAUSSCHEN Klinik bei solchen septischen Prozessen, bei denen Streptokokken aus dem Blut gezüchtet werden konnten, angewandt. Dabei zeigte sich das Gold zwar bei den akuten Septicämien wenig wirksam, bei den chronischen Infekten oder Chroniosepticämien ließ es jedoch eine eindeutige Wirkung erkennen (LANDÉ). Auf Grund der guten Wirkung des Goldes bei chronischen Streptomykosen wurde es auch zur Bekämpfung anderer Infekte herangezogen. Dabei stellte sich heraus, daß das Gold bei chronischen Gelenkerkrankungen auf infektiöser Basis, zu denen UMBER 80% aller Arthritisfälle rechnet, besonders wirkungsvoll ist. *Vor allem wurde der primär und sekundär chronische Gelenkrheumatismus außerordentlich günstig beeinflusst* (zusammenfassende Literatur: FELDT und BECKSTROEM). Nach den guten Ergebnissen

der deutschen Kliniker, insbesondere UMBER und seiner Schüler, die von ZIMMER und seinen Schülern ROTHER, FEHLOW, VON BALDEN-JACOB u. a., bestätigt wurden, wird die Goldbehandlung der Infektarthritis auch im Ausland ausgeübt, so in Frankreich hauptsächlich von FORESTIER, BOURDERON, COSTE, in Dänemark von SECHER, FABER, in Holland von TOUW, VAN BREEMEN, VAN DER SLÉEN, VAN RAALTE, KUENEN, in England von SLOT, BACH, HARTFALL, GARLAND und GOLDIE, COPEMAN und TEGNER, HETHERINGTON, PEMBERTON, CROWE, DOUTHWAITE, in Ungarn von v. PAP, in Schweden von GRIPWALL, EDSTRÖM, in Amerika von SNYDER und in Australien von PARR und SHIPTON. Nach den Erfahrungen an vielen Tausenden von Kranken kann man heute zweifellos sagen, daß die Goldbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus die wirkungsvollste Therapie ist, die auch dort noch eine Besserung brachte, wo alle anderen Behandlungsweisen versagten. Besonders hervorzuheben ist, daß zu diesem Urteil die erfahrensten Rheumaärzte gelangt sind. Bei 60—80% der Fälle ist die Goldbehandlung erfolgreich, d. h. es wird zum kleineren Teil völlige Heilung, zum größeren Teil mehr oder minder starke Besserung erreicht. Ganz eindeutig geht die Wirksamkeit des Goldes bei der chronischen Arthritis aus den Vergleichsversuchen von ELLMAN und LAURENCE hervor, die eine Anzahl von Patienten in drei Gruppen teilten, die jeweils mit kleinen Golddosen (bis zu 0,1) bzw. mit größeren Dosen (bis zu 0,2) bzw. nicht mit Gold behandelt und sonst alle der gleichen physikalischen Therapie unterworfen wurden. In der Gruppe mit den höheren Golddosen wurden weitaus die meisten Heilungen erzielt, während die Patientengruppe, die nicht mit Gold, sondern nur mit physikalischer Therapie behandelt worden ist, unvergleichlich schlechtere Resultate zeigte.

Je kürzer die Krankheitsdauer ist, um so bessere Ergebnisse werden erzielt. Um eine Invalidität zu vermeiden, ist bei diesen fortschreitenden Krankheitsprozessen eine möglichst frühzeitige Goldbehandlung zu empfehlen, bevor sich anatomische Veränderungen eingestellt haben (TSCHOPP, FRONIUS). Aber auch alte, seit vielen Jahren bestehende, ganz verzweifelte Fälle, die von völliger Invalidität bedroht sind, werden oftmals gebessert. Wie schon erwähnt, werden die besten Resultate beim primär und sekundär chronischen Gelenkrheumatismus erzielt. Aber auch die akute Infektarthritis, besonders im abklingenden Stadium, wird ebenso wie die subakute Infektarthritis durch Gold günstig beeinflusst (UMBER und RÜTHER, FROMMELT und SCHOLZ). Die teilweise endokrin bedingte Polyarthritis im Klimakterium spricht auf eine kombinierte Gold-Hormon-Therapie gut an (FEHLOW). Auch Arthritiden mit spezifischer Ätiologie, wie gonorrhoeische,luetische, tuberkulöse und psoriatische Arthritis, werden durch Gold gebessert (BOURDERON, COSTE, LANDÉ, HUHN, ENGEL, VONKENNEL, HARTFALL, GARLAND und GOLDIE, RIML, FEHLOW). Ebenso werden bei Arthritis deformans (Osteo-Arthropatia deformans) mitunter Erfolge gesehen. Vor allem werden die sekundär entzündlichen Gelenkerscheinungen gebessert und Schmerzfreiheit erzielt (GOERICKE, HUHN). Weniger gut reagiert die Spondylitis ankylopoetica (BECHTEREWSche Krankheit) auf die Goldbehandlung. LANDÉ, UMBER und RÜTHER u. a. weisen auf die günstige Wirkung des Goldes bei Infektarthritisfällen mit Beteiligung des Endokards und Perikards hin. Auch rheumatische Karditiden ohne manifeste Arthritis oder solche, bei denen die Gelenkaffektionen nicht im Vordergrund stehen, werden durch Gold günstig beeinflusst (LANDÉ, FROMMELT und SCHOLZ). Ebenso werden Infektanämien, die häufig die Arthritis begleiten,

durch Gold rasch gebessert. Die Einwirkungen auf das geschädigte Endokard und Perikard sowie die Gelenke machen die Goldtherapie besonders wertvoll, so daß auch vorsichtige Autoren die Nebenwirkungen des Goldes in Kauf nehmen, zumal immer wieder beobachtet wird, daß in den Fällen, bei denen Exantheme auftreten, die Krankheitserscheinungen, namentlich die Gelenksaffektionen oft schlagartig beseitigt sind.

Die Wirkung des Goldes zeigt sich in einem Rückgang des Fiebers, einer Anschwellung der Gelenke, Verminderung der Schmerzen, Zunahme der Beweglichkeit, Verlangsamung des Pulses, Kräftigung der Herzaktion, Besserung des roten und weißen Blutbildes, und schließlich am deutlichsten in einem Zurückgehen der Blutkörperchengeschwindigkeit. Die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit gilt ja heute als wertvollstes Diagnosticum für die Reaktionslage bei der Polyarthrit. Häufig ist erst eine Spätwirkung des Goldes festzustellen, die in vielen Fällen über den Erfolg bei Abschluß der Goldkur hinausgeht (FRONIUS). Selbstverständlich ist bei der Infektarthritis stets zunächst nach den primären Infektherden zu fahnden (Tonsillen, lymphatischer Rachenring, Zähne, Nebenhöhlen, Urogenitalsystem). Gute Ergebnisse liefert auch die kombinierte Gold- und physikalische Therapie. Unter der Einwirkung des Goldes gehen die Schmerzen zurück, wodurch eine intensivere Balneo- und Mechano-therapie möglich ist (UMBER, VON PAP, HAPPEL). Mitunter führt erst diese *Kombination der Goldtherapie mit physiotherapeutischen Maßnahmen* zum Ziel. UMBER und RÜTHER empfehlen in schweren Fällen neben Gold Eigenblutinjektionen oder Bluttransfusionen. Ebenso wie bei der Tuberkulose hat sich einigen Autoren auch bei der Infektarthritis die *kombinierte Anwendung von Gold und Tuberkulin* bewährt (FORESTIER, DESSEIGNE, RIML).

Ferner übt das Gold bei weiteren, zum Rheumakomplex gehörenden Erkrankungen eine gute Wirkung aus, so bei *Chorea minor* (CORNIA, BENNHOLDT-THOMSON), *STILLScher Krankheit* (EDSTRÖM), *rheumatischen Augenauffektionen*, *Erythema exsudativum multiforme* und *Erythema nodosum*.

Auch *andere schleichende Infekte*, so namentlich die der *Gallenwege (Cholangien)* und des *Knochenmarks* (UMBER; VON BERGMANN; UMBER, STÖRRING und STÖTTER) werden durch Gold günstig beeinflußt. Es wird wiederholt über die Heilung bzw. Besserung von *Anämia lenta*, *Meningitis* und *Endokarditiden* berichtet (UMBER und RÜTHER). STENSTRÖM und GRIPWALL konnten sogar einen Fall von *Endokarditis lenta (Viridanssepsis)* durch Behandlung mit Immunotransfusionen, d. h. Übertragung von Blut eines Spenders, der vorher mit einer Autovaccine des Kranken behandelt worden war, und Auro-Detoxin zur Ausheilung bringen. Aber auch *akute und subakute infektiöse Prozesse, wie postanginöse oder tonsillo gene Sepsis* (FROMMELT und SCHOLZ), *Erysipel* (GÄTZI), *Meningitis* (WÄSSER), *fiieberhafte gonorrhöische Adnexitiden und Cystopyelitiden* (VOGT) und *Wundinfektionen* konnten durch Gold günstig beeinflußt werden, doch steht zweifellos die Goldbehandlung der subakuten und chronischen Infekte im Vordergrund.

Nachdem die Wirksamkeit des Goldes bei der *experimentellen Syphilis* festgestellt war, wurde das Gold bei *Lues* 1925 von FOURNIER und MOLLARET auch klinisch angewandt. Dabei stellten sie ein rasches Verschwinden der Spirochäten aus den Schankern, ein schnelles Zurückgehen der primären und sekundären Erscheinungen und auch einen günstigen Einfluß auf die serologischen Reaktionen fest, sofern das Goldpräparat in genügend hoher Dosierung ver-

abreicht wurde. Gleichzeitig wurden aber auch sehr unangenehme Nebenwirkungen des Goldes gesehen. Noch bessere klinische und serologische Resultate erzielten die genannten Autoren, wenn sie das Goldnatriumthiosulfat in öligem Suspension verabreichten. JEANSELME und BURNIER konnten eine primäre und sekundäre Lues, die durch Arsen, Wismut und Quecksilber nicht zu beeinflussen war, mit Gold heilen. 1929 berichtete LUTTENBERGER über zahlreiche Luesfälle, bei denen das Gold auf alle Erscheinungen und Reaktionen der primären und sekundären Lues sehr günstig einwirkte: Genitalpapeln, Sklerosen, makulöse und papulöse Exantheme sprachen auf das Goldpräparat gut an. Die Schleimhauteffloreszenzen gingen rascher zurück als die Hautsymptome. Dagegen erfolgte die Rückbildung der Drüsen langsamer. Bei Neurolues mit positiver Wa.R. und Goldsolreaktion im Liquor wurden in zwei Fällen beide Reaktionen negativ. Aber auch hier wurde die Goldkur mit relativ hohen Dosen durchgeführt. Über gute Ergebnisse mit Gold bei der Lues veröffentlichten ferner ORAVECZ, NEBENFÜHRER, BLASI, MÜLLER, LEBEUF und MOLLARD, HEUCK und VONKENNEL, VONKENNEL u. a., wenn auch die Beurteilung der Beeinflussung der Serumbefunde bei diesen Autoren nicht einheitlich ist (zusammenfassende Literatur: LEBEUF und MOLLARD, HEUCK und VONKENNEL). Meist wurden erhebliche Nebenwirkungen des Goldes und mitunter auch serologische und klinische Rezidive gesehen. NAST kombinierte Goldinjektionen mit endolumbalen Sublimat-Salvarsan-Injektionen. Mit dieser Behandlungsweise erhielt er gute Ergebnisse bei Neurolues und Lues latens.

Obwohl die Goldtherapie der Syphilis besonders gründlich experimentell fundiert ist und zweifellos auch gute klinische Ergebnisse zu liefern vermag, scheiterte sie doch an den hohen Dosen, welche die Gefahr einer Intoxikation in sich bergen, für eine einwandfreie Beeinflussung der Lues aber unbedingt erforderlich sind. Bei einer niedrigeren Dosierung, wie sie bei anderen Krankheitszuständen angewandt wird, ist die Goldwirkung bei der Lues völlig unzulänglich und vermag das Auftreten von Neurorezidiven nicht zu verhindern. Die Goldbehandlung kann daher nur bei solchen Fällen, die der üblichen antiluetischen Salvarsan-Wismut-Quecksilber-Therapie gegenüber resistent sind, und vielleicht auch bei der Neurolues empfohlen werden.

In Kombination mit Salyrgan scheint jedoch das Gold auch schon in kleineren Dosen wirksam zu sein, wie TRENK zeigen konnte, der mit dieser Kombination sehr brauchbare Ergebnisse erhielt. TRENK konnte in 16 Fällen von alter, therapieresistenter Lues, die wiederholt mit den üblichen antiluetischen Mitteln behandelt worden sind, mit intramuskulären Gold- und intravenösen Salyrganinjektionen einen vollen Erfolg feststellen. Bei allen Patienten wurde die Wa.R. negativ und in keinem Fall traten störende Nebenwirkungen auf. Zieht man in Betracht, daß es sich hier um Fälle handelte, bei denen die Ansteckungszeit mehr als 10 Jahre zurückliegt und die in der Regel mehr als 6 antiluetische Kuren durchmachten, ferner daß schon relativ geringe Goldmengen zur vollständigen Sanierung genügten, so erscheint doch die intramuskuläre Goldinjektion in Kombination mit der intravenösen Salyrganinjektion aussichtsreich zu sein.

Zur Kuppierung der *Impfrecurrens* und der *Impfsodoku* bei der Behandlung der progressiven Paralyse wurde ebenfalls Gold mit Erfolg angewandt (GRABOW und KREY, STEINER und FISCHL, KHIN). Als weitere Spirochätose konnte

die *Framboesie* durch Goldinjektionen geheilt werden (AZEVEDO, DA COSTA JUNIOR).

Obwohl die Beurteilung des Behandlungserfolges bei der *multiplen Sklerose* durch die häufig spontan auftretenden Remissionen erschwert ist, scheint doch auch bei dieser Krankheit die Goldtherapie von Nutzen zu sein. Sie wird erstmals 1929 von LACHS empfohlen, der zu der Feststellung kommt, daß „günstig beeinflusste Fälle nur einer geringen Zahl von Mißerfolgen gegenüberstehen“. STEINFELD sah bei der Goldbehandlung der multiplen Sklerose zum Teil ein Nachlassen bzw. Verschwinden der Klone, eine Herabsetzung der Spasmen, eine Verbesserung des Gehvermögens, zum Teil auch bei frischen Fällen und solchen, die den zweiten Schub durchmachten, sowohl objektiv als auch subjektiv eine vollständige Remission, insgesamt also ein recht befriedigendes Resultat. DUBOIS-ANDRÉ erzielte in jedem mit Gold behandelten Fall einen Erfolg. Bei Nachuntersuchungen an 44 Fällen von multipler Sklerose, die an der Marburger Klinik mit Gold behandelt worden sind, beobachtete FINK, daß bei fast allen Patienten der Krankheitsprozeß zum Stillstand kam. Die leichten und mittelschweren Fälle wurden durchweg mehr oder minder stark gebessert. Am günstigsten wurden die Geh- und Sprechstörungen beeinflusst. Eine Progredienz erfolgte nur in zwei mittelschweren Fällen. SCHMIRIGK empfiehlt die von KORBSCH auch bei anderen *chronischen Infekten des Nervensystems, wie Encephalomyelitis disseminata, Myelopolyneuritis* u. a., angewandte kombinierte Silber-Quecksilber-Salvarsan-Solganal-Urotropinkur. Die Encephalomyelitis konnte aber auch schon allein durch Goldbehandlung gebessert werden. KNOSPE sowie WERNER weisen auf die günstige Wirkung des Auro-Detoxin bei multipler Sklerose hin. Vielleicht führt hier die kombinierte Anwendung von Gold und Leberextrakten oder Vitamin B₁ zu noch besseren Resultaten.

Beim *klimatischen Bubo* konnte NAUMANN die Bubonen rasch und ohne Absceßbildung durch Goldinjektionen zum Verschwinden und hochfieberhafte Fälle zur Ausheilung bringen. LÖHE beobachtete bei frühzeitiger Goldbehandlung des *Lymphogranuloma inguinale* ebenfalls eine Verhinderung der eitrigen Einschmelzung, einen Rückgang der Infiltrationen und ein rasches Eintrocknen der sezernierenden Fisteln. Bei schweren Fällen erzielte BOSS noch eine gute Wirkung mit der Kombination von Goldbehandlung und Röntgentiefenbestrahlung. Die günstige Beeinflussung des Lymphogranuloma inguinale durch Gold wurde weiterhin von WIEDMANN, GOHRBANDT, ORBANEJA und RIVAS CABÉLLO u. a. bestätigt. Besonders aussichtsreich dürfte hier die gleichzeitige Anwendung von Gold- und Sulfonamidpräparaten sein, eine Kombination, die auch bei anderen Infekten Erfolge verspricht.

Die namentlich in Südchina weit verbreitete *Clonorchiasis* ist, wie schon bei der experimentellen Opisthorchisinfektion (EHRHARDT) erwähnt, durch Gold sehr gut beeinflussbar. OTTO konnte feststellen, daß nach Goldinjektionen die Eier und auch die Parasiten selbst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, und dann im Laufe der Goldbehandlung der Stuhl der Patienten eierfrei wird. Die eindeutige Wirkung des Goldes bei dieser Krankheit wird von PFLOMM sowie HELLMANN bestätigt, so daß man heute in der Lage ist, die zu schweren Entzündungen im Bereiche der Gallenwege, der Leber, des Duodenums, des Pankreas und später zu Leberzirrhosen sowie Carcinomen führende Clonorchisinfektion zu bekämpfen.

Mit einer kombinierten Gold-Vaccinetherapie gelang es NEUBER, Patienten mit schwerster *Aktinomykose* zu retten. Mit dieser Gold-Vaccinetherapie wurde auch bei solchen Fällen eine Heilung erzielt, die zuvor ohne Ergebnis mit der bisher üblichen Therapie behandelt worden sind. Auch FÜLÖP und andere Autoren erzielten mit Gold Besserungen bei dieser Krankheit.

Ein Fall von *Febris undulans* (BANG-Infektion) konnte LÖFFLER mit Gold prompt entfiebern. Kurz darauf berichtete auch CUSTER über eine günstige Wirkung des Goldes bei einigen Fällen von BANG-Infektion. GÄTZI gelang es, 15 Fälle von BANGscher Krankheit mit der Goldbehandlung entscheidend zu beeinflussen und zu entfiebern, allerdings traten dabei relativ häufig Exantheme auf.

Weniger eindeutig sind die Ergebnisse der Goldbehandlung bei der *Psoriasis*, die schon deshalb mit größter Vorsicht durchzuführen ist, weil die Psoriasis sich leicht in eine Erythrodermie verwandeln kann. Ausgezeichneten Ergebnissen stehen glatte Versager gegenüber (Lit. LEBEUF und MOLLARD).

Dagegen konnten PILLOKAT sowie SCHMIDT mit Auro-Detoxin bei *Pemphigus-vulgaris* schon nach den ersten Injektionen das septische Krankheitsbild bessern und einige Fälle heilen, bei denen es sich zum Teil um weit ausgedehnte Leiden gehandelt hat. SORINSON berichtete über eine außerordentlich gute Einwirkung des Goldes auf die *Hautleishmaniose*, die unbedingt eine Nachprüfung als lohnend erscheinen läßt.

Schließlich wird in den letzten Jahren das Gold auch zur Behandlung des *Asthma* empfohlen. DUDAN war der erste, der über eine erfolgreiche Anwendung des Goldes bei dieser Krankheit berichtete. Seine sämtlichen Patienten mit den klinisch verschiedensten Asthmaformen wurden durch Goldinjektionen geheilt oder deutlich gebessert. Nach diesem Autor sprechen alle Arten des Bronchialasthmas sowohl die einfachen spastischen, trockenen oder wenig katarrhalischen als auch vaso-sekretorischen Formen und die gemischten spastischen und vaso-sekretorischen Arten auf die Goldtherapie an. Da die Asthmatiker dem Gold gegenüber sehr empfindlich sind, ist die Behandlung vorsichtig durchzuführen. Nach 4jährigen Erfahrungen kommt DUDAN zu dem Ergebnis, daß 70—80% der Asthmakranken durch die Goldbehandlung gebessert werden können. Die Befunde von DUDAN wurden von anderen Autoren bestätigt (BERNHARD, BALMÉS, CABAL, CASTRO, CRUCIANI, CESTONI, FUERTES und PERTIERRA). SOBYH behandelte 45 Patienten, deren Leiden zum Teil schon 12—14 Jahre alt war, bis auf einen einzigen Versager mit Erfolg. BANSZKY konnte bei vorsichtiger Dosierung von 20 Patienten 10 heilen, die über ein Jahr nachkontrolliert sind, bei 5 weiteren trat ein Rückfall nach 5—6 Monaten ein, von denen 3 durch eine zweite Goldkur geheilt wurden. Nur bei 5 Asthmatikern waren die Ergebnisse unbefriedigend. VON LEBINSKI stellte bei seinen Patienten ebenfalls den günstigen Einfluß des Goldes fest. Über die Goldbehandlung des kindlichen Asthmas berichten MONTAGNA und RIMOLDI. Von 40 mit Gold behandelten asthmatischen Kindern, deren Alter zwischen 18 Monaten und 14 Jahren schwankte und bei denen das Asthma seit 1—7 Jahren bestand, wurden 53% sehr gebessert, 27% gebessert und 20% nicht beeinflusst. Der Bericht dieser Autoren schließt mit den Worten: „Das Ergebnis von 80% gebesserten Fällen bei einer so schwierigen Krankheit, bei der alle anderen Behandlungsarten einen so geringfügigen Prozentsatz an Erfolgen aufweisen, zwingt zum Nachdenken

und fordert zum Versuch mit dieser Behandlungsart auf, die, nach unseren Erfahrungen zur richtigen Zeit angewandt, ein wichtiges Mittel zur Bekämpfung des kindlichen Asthmas darstellt“.

Noch bessere und dauerhaftere Resultate soll nach DUDAN ebenso wie bei der Tuberkulose und der Infektarthritis auch beim Asthma die kombinierte Anwendung von Gold und Tuberkulin liefern.

Wie wir sehen, ist also das Gold ein außerordentlich vielseitiges Heilmittel, das bei verschiedenen Krankheiten mehr leistet als alle anderen Mittel. Bei der Fülle der Anwendungsgebiete kann man nach FELDT ein pathologisch-anatomisches Prinzip zugrunde legen, um zu übersehen, bei welchen Krankheiten eine therapeutische Wirkung des Goldes möglich erscheint bzw. zu erwarten ist, *und zwar ist das Gold besonders bei den chronischen entzündlichen Prozessen angezeigt, die mit der Bildung eines Granulationsgewebes einhergehen*. Diese Abgrenzung ist jedoch nicht ausreichend, es kommen ja auch akute und subakute Infekte sowie allergische Krankheiten, wie das Asthma bronchiale, für die Goldtherapie in Betracht.

Leider wird eine ausgedehntere klinische Verwendung des Goldes durch zwei Momente erschwert:

1. Die Frage der Dosierung;
2. die Nebenwirkungen des Goldes.

Im Hinblick auf die *Dosierung der Goldpräparate* sind sich alle mit der Goldtherapie vertrauten Ärzte darüber einig, daß es nicht möglich ist, für das Gold ein fest umrissenes Dosierungsschema anzugeben, denn mitunter genügen schon kleinste Goldmengen, um eine Reaktion bzw. einen therapeutischen Effekt auszulösen. In anderen Fällen spricht der Organismus erst auf größere Goldgaben an. Die früher angewandten hohen Dosen wurden im allgemeinen verlassen und zu mittleren und kleineren Dosen übergegangen. Diese Entwicklung von den großen zu den heute meist angewandten kleinen Dosen führte dazu, daß ernstere Nebenwirkungen des Goldes immer weniger in Erscheinung treten. Andererseits steht fest, daß auch heute noch viele Autoren mit größeren bzw. mittleren Gold Dosen die besten Ergebnisse erzielen. Allein die Gefahr einer Intoxikation und die verschiedenartige Reaktionsfähigkeit der Patienten erfordern eine vorsichtige, streng individuelle Dosierung. Stets muß man mit kleinsten Dosen beginnen, um zunächst die Reaktionsbereitschaft des Patienten zu erproben und sich dann zur therapeutischen Dosis einschleichen, die je nach Ansprechbarkeit des Patienten ganz unterschiedlichen Mengen entsprechen kann. Als therapeutisch wirksame Dosis ist diejenige zu bezeichnen, bei der es zu mäßigen Herdreaktionen kommt oder bei der auch ohne Herd- bzw. Allgemeinreaktionen eine Besserung des Krankheitsprozesses erfolgt. Treten Herd- und Allgemeinreaktionen in verstärktem Maße auf, so ist dies ein Zeichen dafür, daß zu hoch dosiert wurde.

Im allgemeinen wird die Behandlung mit den modernen Goldpräparaten mit 0,01 g Goldpräparat begonnen und allmählich über 0,02, 0,05, 0,1 usw. auf maximal 0,2 g, bei manchen Goldpräparaten auch auf maximal 0,5 g gesteigert, wobei die einzelnen Dosen je nach dem Ausfall der Herd- bzw. Allgemeinreaktionen 1—3mal wiederholt werden können. Die Injektionen werden bei den kleinen Dosen in Intervallen von 3—5 Tagen, bei den größeren Dosen von

6—10 Tagen vorgenommen. Stets ist aber mit der nächsten Injektion so lange zu warten, bis die Herd- bzw. Allgemeinreaktionen vollkommen abgeklungen sind und nie ist zur höheren Dosis überzugehen, so lange die niedrige noch stärkere Reaktionen auslöst.

Im ersten Abschnitt der Goldbehandlung kann es also zu Herd- und Allgemeinreaktionen kommen, und zwar in Form einer Zunahme der Schmerzen, Schwellung, Rötung und anderer entzündlicher Erscheinungen bzw. eines Temperaturanstieges sowie einer Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Im Verlaufe der Goldbehandlung nehmen dann die Herd- und Allgemeinreaktionen mehr und mehr ab, es erfolgt ein Zurückgehen der klinischen Erscheinungen, eine Besserung des Blutbildes und eine Normalisierung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Das Verhalten des Blutbildes während der Goldkur ist allerdings nicht einheitlich [LEITNER (4)]. Bei günstiger Wirkung des Goldes stellen sich häufig Monocytose und hernach Lymphocytose ein. Öfters zeigt sich auch eine mäßige Eosinophilie. Eine stärkere Eosinophilie ist als Warnungszeichen und Hinweis auf eine erhöhte allergische Reaktionslage, die den Nebenerscheinungen, z. B. einem Exanthem, vorausgehen kann, zu betrachten.

Um Rezidive zu vermeiden, ist es zweckmäßig, einige Monate nach Beendigung der Goldbehandlung eine oder mehrere Sicherheitskuren anzuschließen. Oft kommt es noch zu einer Spätwirkung nach Abschluß der Kur.

Was die *Nebenwirkungen des Goldes* betrifft, so sind diese sehr vielgestaltig (zusammenfassende Literatur: HINAULT und MOLLARD). Die Goldschäden sind in der Hauptsache an folgenden Orten lokalisiert: Haut, Schleimhaut, Nieren, Leber und Blut. Man kann sie in leichtere, häufiger vorkommende und in schwerere Erscheinungen einteilen, die glücklicherweise selten beobachtet werden. Zu den ersteren gehören:

I. 1. Kopfschmerzen, Schwindel, Nausea, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Metallgeschmack, Abgeschlagenheit, Neuralgien und leichte Schock (Kollaps)-Erscheinungen, die unmittelbar nach der Injektion, insbesondere bei intravenöser Verabfolgung auftreten können, im allgemeinen aber rasch wieder abklingen.

2. Vorübergehende Temperatursteigerungen ohne nennenswerte Begleitsymptome, die schon als Allgemeinreaktionen erwähnt wurden.

3. Gastrointestinale Störungen in Form von dyspeptischen Beschwerden, kurzdauernden Diarrhöen und mitunter auch von Koliken, die bei Unterbrechung der Goldbehandlung rasch vorübergehen.

4. Leichte Albuminurien, mitunter mit hyalinen und granulierten Zylindern, sowie Leuko- und Erythrocyten. Sie gehen nach Unterbrechung der Goldkur rasch zurück und erscheinen dann bei Fortsetzung der Goldbehandlung meist nicht wieder. Ganz ausnahmsweise kommt es zu einer vorübergehenden Glykosurie.

5. Erytheme und Exantheme, die häufigsten Nebenerscheinungen der Goldtherapie. Sie sind mehr oder weniger lokalisiert oder generalisiert und können skarlatiniform, morbilliform oder rubeolaartig sein. Meist dauern sie nur kurze Zeit und werden, wie schon erwähnt, durch eine stärkere Eosinophilie angekündigt. Auch sind sie fast immer von mehr oder weniger starkem *Pruritus*

begleitet, der sich ebenfalls oft schon vor Ausbruch des Exanthems einstellt und daher als Warnungszeichen dienen kann. Ganz selten wird über eine aschgraue bzw. schiefergraue bis violette Pigmentierung — die Chrysiasis der Haut —, die sich besonders dort zeigt, wo der Körper dem Licht ausgesetzt wird, sowie über Keratodermie und andere Dermatosen berichtet.

6. Stomatitis, die wie bei der Therapie mit anderen Schwermetallen die häufigste Schleimhautaffektion ist. Ganz ausnahmsweise werden Entzündungen der Vulva- und Analschleimhaut beobachtet.

7. Conjunctivitis, Keratitis, Iritis, Bronchitis und die sog. „Goldgrippe“, die während der Goldkur, wenn auch ganz vereinzelt, auftreten können.

Die schwereren, aber selteneren Nebenwirkungen des Goldes sind:

II. 1. Stärkere, anhaltende Albuminurien, akute Nephritis, die bisweilen von einer länger dauernden Niereninsuffizienz gefolgt sind, und wenn auch ganz ausnahmsweise, Anurie.

2. Die Erythrodermie oder exfoliative generalisierte Dermatitis, die bis zu Wundbildung und toxischen Zuständen führen und durch Sekundärinfektionen noch weiterhin kompliziert werden kann.

3. Ikterus, der als Ausdruck einer Leberschädigung allerdings relativ selten vorkommt. Ganz ausnahmsweise entwickelt sich eine akute, gelbe Leberatrophie.

4. Die einfache benigne Purpura und besonders die große Purpura haemorrhagica. Sie sind nicht immer von einer Thrombopenie begleitet.

5. Agranulocytose, die mit hohem Fieber und den typischen Schleimhautnekrosen, öfter auch mit Purpura oder Ikterus einhergehen, mitunter auch ohne auffallende klinische Symptome verlaufen kann, und die aplastischen Anämien, sowie die hämorrhagische Aleukie. Sie sind die schwersten Nebenerscheinungen, die während einer Goldkur entstehen können.

6. Polyneuritis, vorübergehende Paresen, psychische Alterationen, die bei der Goldtherapie überaus selten beobachtete Affektionen des Nervensystems.

Die aufgeführten Nebenwirkungen der Gruppe II müßten zunächst erschrecken, man darf jedoch nicht vergessen, daß sie erstens sehr selten beobachtet wurden und dann vorwiegend zu einer Zeit, in der die hohe Dosierung noch üblich war und auch noch toxischer wirkende Goldpräparate verwendet worden sind. Schließlich waren auch die Kontrollmaßnahmen noch nicht so ausgebaut wie heute.

Was die *Pathogenese der Nebenerscheinungen* betrifft, so möchte man hier unter Berücksichtigung der Ablagerung des Goldes in den Nieren, der Leber, im Knochenmark und in anderen Organen zunächst an eine *Metallintoxikation* denken. Sicher kann auch eine solche bei Verwendung von hohen Dosen oder von mittleren Gaben, die in zu kurzen Intervallen verabfolgt werden, oder wenn die Goldbehandlung zu lange fortgesetzt wird, eintreten. Da sich aber die Nebenerscheinungen mitunter nach kleinen und kleinsten Goldmengen einstellen und oft von Symptomen begleitet sind, die nicht auf eine Intoxikation hinweisen, kommen zweifellos noch andere Ursachen in Frage. MØLLGAARD führte die Nebenwirkungen des Goldes auf ein *Freiwerden von Toxinen aus den abgetöteten Keimen* und demgemäß auf eine plötzliche Toxinüberschwemmung

des Organismus zurück. Diese Ansicht wird aber nur noch von wenigen Autoren geteilt. SECHER erklärt allerdings auch heute noch auf Grund sehr umfangreicher Erfahrungen und Untersuchungen die Nebenerscheinungen bei der Goldbehandlung mit einer Intoxikation durch freigemachte spezifische Toxine und nicht mit einer Metallvergiftung. Andere Autoren führen die Nebenerscheinungen auf einen *Biotropismus* zurück, da schlummernde Infekte durch das Gold zum Aufklackern gebracht werden können. Ein Biotropismus, der also die Provokation eines latenten Infektes bzw. die Virulenzsteigerung unspezifischer Erreger bedeutet, sei es durch physikalische oder chemische Mittel oder auch andere Mikroben (Superinfektion), kann vielleicht einem Teil der Erscheinungen zugrunde liegen. Inwieweit es berechtigt ist, das „MILIANSche Erythem des 9. Tages“, die „Goldgrippe“, Bronchitis, Herpes zoster, Conjunctivitis u. a. als biotrope Reaktionen anzusehen, ist noch nicht klargelegt. Alles spricht jedoch dafür, daß die Nebenwirkungen größtenteils auf eine *angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit* zurückzuführen sind. Die Hautsymptome und die Veränderungen des Blutbildes sind ja zum Teil *typisch allergische Reaktionen*. Es sei hier nur auf die starke Eosinophilie hingewiesen, die den Nebenerscheinungen meist vorauszugehen pflegt. Wie aus den früheren Ausführungen hervorgeht, kann das Gold durch Bindung an Körpereiweiß zu einem Antigen werden oder durch seine Einwirkung auf die Zelle Zerfalls- und Abbauprodukte von antigener Natur entstehen lassen, wodurch es einerseits zu einer Reizung des R.E.S. und demgemäß zu einem therapeutischen Effekt, andererseits aber zu einer Antigen-Antikörperreaktion und damit zum anaphylaktischen Schock kommen kann. Ebenso wie viele andere Heilmittel birgt auch das Gold diese Gefahr in sich. Bei dem heutigen Stand unseres Wissens ist es jedoch nicht möglich, eine genaue pathogenetische Einordnung der verschiedenen Erscheinungen vorzunehmen. Wir wissen nur, daß *sie sowohl der Ausdruck einer Intoxikation oder eines Biotropismus als auch einer angeborenen oder erworbenen Überempfindlichkeit sein können, wobei letztere im Vordergrund stehen dürfte.*

Es ist daher nicht verwunderlich, wenn zur Prophylaxe und Therapie der Nebenwirkungen des Goldes immer wieder die perorale und parenterale Verabfolgung von *Calciumpräparaten* und auch von *Vitamin C* empfohlen wird. Auf die schützende Wirkung einer *guten Vitaminversorgung (Vitamin A, B₁, B₂ und C)* des Organismus während der Goldkur macht neuerdings wieder SECHER aufmerksam. Gut bewährt hat sich auch die perorale oder intravenöse Verabreichung von *Glucose* (mitunter mit Insulin in Form der Leberparenchymschutztherapie nach UMBER). Günstig wirken ferner Injektionen von *Detoxin*, *Natriumthiosulfat* und die Verabfolgung von *Leberextrakten*. Bei gastro-intestinalen Störungen scheinen *Decholin* und andere *Gallensäurepräparate* nützlich zu sein. In schweren Fällen sind schließlich *Eigenblutinjektionen* und *Bluttransfusionen* angezeigt.

Vor allem aber ist eine sehr sorgfältige Beobachtung des mit Gold behandelten Patienten erforderlich. Schon früher wurde erwähnt, daß die Dosierung der Goldpräparate so abgestimmt werden muß, daß keine stärkeren Herd- oder Allgemeinreaktionen entstehen und besonders Exacerbationen vermieden werden. Eine *brüske Temperaturerhöhung*, die länger anhält, *Hautjucken*, *Metallgeschmack*, *Schmerzen im Munde* sowie auch nur wenige kleinste *Petechien* sind Symptome, die eine *Unterbrechung der Goldbehandlung* notwendig machen, bis die

Erscheinungen wieder abgeklungen sind. Das Hautjucken ist ein besonders charakteristisches Symptom, auf das der Patient schon zu Beginn der Behandlung aufmerksam zu machen ist. Um rechtzeitig Nierenreizungen zu erkennen, sind laufende *Urinkontrollen* nicht zu umgehen. Ebenso notwendig sind *Blutbildkontrollen*, wobei eine *stärkere Eosinophilie* und eine *Thrombo-, Neutro- oder Granulocytopenie* *Warnungssignale* sind, bei denen die Goldbehandlung sofort abzubrechen ist. Aus dem Blutbild ist schließlich auch die Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch das Gold zu ersehen. Ferner ist die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* ein empfindliches Instrument, um über die Reaktionslage des Patienten und die Wirkung des Goldes Auskunft zu erhalten. Personen mit hämorrhagischer Diathese sind von der Goldbehandlung auszuschließen. Die gleichzeitige Verabfolgung von Acetylsalicylsäure, Pyrazolonen und anderen Analgetika ist ebenso wie intensive Sonnenbestrahlung zu unterlassen, da sie das Auftreten von Nebenerscheinungen begünstigen.

Wir sehen also: Das Gold ist kein indifferentes Mittel. Aber unter Beachtung der genannten Vorsichtsmaßregeln birgt die Goldtherapie heute nicht mehr die Gefahren in sich, die von mancher Seite zu ihrer Ablehnung geführt haben. *Es steht heute fest, daß die Goldtherapie bei gewissen Krankheiten mehr Erfolge bringt als jede andere Behandlungsweise und vor allem noch in solchen Fällen wirksam ist, die einem unaufhaltsamen Siechtum oder einer vollkommenen Invalidität anheimfallen würden.* Dazu kommt, daß gut verträgliche und gleichzeitig hochwirksame Goldpräparate, wie z. B. die Goldkeratinate (Auro-Detoxin), geschaffen worden sind und die moderne Goldtherapie so gründlich experimentell fundiert ist, wie nur wenige Behandlungsmethoden. Diese, wie wir sahen, in zahllosen, mühseligen Arbeiten erbrachte und, wie man wohl sagen darf, sehr eindrucksvolle experimentelle Grundlage der Goldtherapie läßt noch einen weiteren Ausbau der therapeutischen Verwendung des Goldes erwarten. Vielleicht bringt hier die kombinierte Anwendung von Gold mit anderen Mitteln, wie sie wiederholt erwähnt wurde, einen weiteren Fortschritt.

Vor allem aber hat die moderne Goldtherapie die Verlässlichkeit der Erfahrungen erwiesen, die von den Ärzten des Mittelalters und der späteren Jahrhunderte gesammelt worden sind, eine Verlässlichkeit, die unsere größte Bewunderung verdient.

Literatur.

Übersichten und Zusammenfassungen.

- COLLIER, W. A.: Experimentelle und klinische Ergebnisse der modernen Goldbehandlung. *Rev. médica Hamb.* 1929, Nr 8.
- FELDT, A.: Die Goldbehandlung der Tuberkulose und Lepra. Halle a. d. S.: Carl Marhold 1924.
- Die Goldbehandlung der Lepra. Zugleich Beitrag zum Grundproblem der Chemotherapie. *Klin. Wschr.* 1928 I, 73.
- FELDT, A.: Fortschritte der Goldbehandlung. *Fortschr. Ther.* 1935, 10.
- FISCHL, V. u. H. SCHLOSSBERGER: Handbuch der Chemotherapie, Gold, S. 710—760. Leipzig: Fischers med. Buchhandlung 1934.
- HINAULT, V. et H. MOLLARD: Le traitement aurique de la tuberculose. Paris: Vigot Frères 1934.
- LEBEUF, F. et H. MOLLARD: Les sels d'or en dermatol. et en syphil. Paris: Masson & Co. 1932.

- LEITNER, St. J.: Die praktischen Ergebnisse der Goldbehandlung bei Tuberkulose. Zbl. Tbk.forsch. **35**, 457 (1931).
 — Neue Ergebnisse der Goldbehandlung bei Tuberkulose. Zbl. Tbk.forsch. **43**, 1 (1935).
 SCHLOSSMANN, H.: Gold. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 2118 bis 2164 (1934).

Einzelliteratur.

(Nicht aufgezählte Literaturstellen von erwähnten Autoren finden sich bei FISCHL und SCHLOSSBERGER sowie SCHLOSSMANN.)

- ARLOING, F., A. DUFURT et J. DEMONFAUCON: Sur la fixation de l'or dans les viscères des cobayes sains et des cobayes tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 393 (1932).
 AROLD: Über die Goldbehandlung der Schleimhauttuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **89**, 643 (1937).
 ATKIN, E. E.: The inhibitory action of sanocrysin on tuberculous lesions. Brit. J. exper. Path. **12**, 249 (1931).
 AZEVEDO, R. DE: Goldbehandlung der Framboesie. Brasil. med. **1932**, 984.
 BACH, F. u. A. BERR: Zur Goldbehandlung der Lungentuberkulose. Fortschr. Ther. **1939**, 166.
 — FR.: The Rheumatic Diseases. London 1935.
 BACMEISTER: Die klinische Bedeutung der Chemotherapie der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **89**, 628 (1937).
 BALABAN, E. and H. KING: Gold and mercury derivatives of 2 thioglyoxalines. Mechanism of the oxidation of 2-thioglyoxalines to glyoxalines. J. chem. Soc. Lond. **1927**, 1858.
 BALDEN-JACOB, E. v.: Auro-Detoxin in der Behandlung chronischer Infektarthritiden. Med. Welt **1937 I**, 540.
 BALMÉS, J.: Montpellier Méd. **5**, 174 (1934).
 BALZER H. u. H. DOSQUET: Zur Goldbehandlung der Lungentuberkulose. Dtsch. Tbkbl. **1937**, 60.
 BANSZKY, L.: Goldsalze für die Asthmabehandlung. Lancet **1935 II**, 79.
 BASKIN, M. M.: Die Heilwirkung des Triphals bei Infektion mit verschiedenen Stämmen der Recurrensspirochäte. Klin. Wschr. **1931 I**, 886.
 BAU KIEN-HUN: Z. Immun.forsch. **90**, 482 (1937).
 BECK, J.: Zur Goldbehandlung der Kehlkopftuberkulose. Z. Hals- usw. Heilk. **35**, 253 (1934).
 BEHRING: Über Desinfection, Desinfectionsmittel und Desinfectionsmethoden. Z. Hyg. (KOCH, FLÜGGE) **9**, 406 (1890).
 BENNHOLD, H.: Das Bluteiweiß als Transportorgan. Chemie und Physiologie des Eiweißes, S. 34. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.
 BENNHOLDT-THOMSEN, C.: Behandlung der Chorea minor durch Goldexanthem. Klin. Wschr. **1937 I**, 815.
 BERNHARDT, A.: Presse therm. et clim. **1932**, 3226.
 BERSIN, Th.: Thiolverbindungen und Enzyme. Erg. Enzymforsch. **4**, 68 (1935).
 BETTMANN: Über kombinierte Behandlung des Lupus mit Alttuberkulin und Aurum-Kalium cyanatum. Münch. med. Wschr. **1913 I**, 798.
 BIELING, R.: Allergie und Infektionsablauf. Med. u. Chem. **2**, 76 (1934).
 BOSS, A. u. A. BUSCHKE: Weitere klinische und therapeutische Erfahrungen über Lymphogranuloma inguinale. Med. Welt **1932 II**, 1206.
 BOUDERON, J.: Contribution à l'étude du traitement des rhumatismes chroniques par les sels d'or. Thèse de Paris **1934**.
 BRAHN, B. u. G. WEILER: Die quantitative Verteilung des Goldes in den Organen gesunder und tuberkulöser Kaninchen nach Behandlung mit Goldpräparaten. Biochem. Z. **197**, 343 (1928).
 BRETON, M.: Essais de chimiothérapie par les sels d'or, dans la tuberculose expérimentale du cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **74**, 1200 (1913).
 BRUCK, C. u. A. GLÜCK: Über die Wirkung von intravenösen Infusionen mit Aurum-Kalium cyanatum (Merck) bei äußerer Tuberkulose und Lues. Münch. med. Wschr. **1913 I**, 57.
 CABAL y GARCIA: Rev. Hig. y Tbc. **26**, 315 (1933).
 CASTRO, J. R. DE: Siglo méd. **90**, 700 (1933).

- CESTONI, C.: *Semana méd.* **1936**, 1169.
- CHRESTIEN, J. A.: De la methode intraliquide, ou observations pratiques sur l'efficacité des remèdes administrés par la voie de l'absorption cutanée dans le traitement de plusieurs maladies internes et externes; et sur un nouveau remède dans le traitement des maladies vénériennes et lymphatiques. Paris 1811.
- COLLIER, W. A.: (1) Die Beeinflussung der Streptokokkeninfektion der weißen Maus durch Gold. *Med. Klin.* **1933 II**, 1447.
- (2) Über die chemotherapeutische Wirkung einer Goldverbindung eines hochmolekularen SS-Keratinspaltproduktes. *Z. Immunforsch.* **85**, 287 (1935).
- (3) Über Indexwerte bei der Chemotherapie bakterieller Infektionen. *Z. Immunforsch.* **87**, 86 (1936).
- (4) Über Pneumokokkenimmunität nach Goldbehandlung. *Z. Hyg.* **117**, 470 (1935).
- (5) Zur Goldtherapie der experimentellen Polyarthritits der Ratte. *Z. Immunforsch.* **95**, 132 (1939).
- (6) Infectious polyarthritis of rats. *J. of Path.* **48**, 579 (1939).
- u. M. J. VERHOOG: (1) Die Wirkung von Auro-Detoxin und Auro-Detoxin Typ 70 auf verschiedene Infektionen. *Z. Immunforsch.* **90**, 174 (1937).
- — (2) Ein „Goldphänomen“ bei der Trypanosomeninfektion der Maus. *Z. Immunforsch.* **88**, 509 (1936).
- — (3) Eine paradoxe Erscheinung bei der Chemotherapie bakterieller Infektionen. (Das Immunitäts-Optimum.) *Acta brevia neerl. Physiol.* **6**, 1 (1936).
- u. A. WARSTADT: Die chemotherapeutische Wirksamkeit der Goldverbindung des Derivates eines natürlichen Schwefeleiweißes. *Dermat. Z.* **68**, 39 (1934).
- COPEMAN, W. S. C. u. W. TEGNER: Ein Rückblick auf die Goldbehandlung. *Lancet* **1937 I**, 554.
- CORNIA, J.: Ein Goldsalz bei der Behandlung der Chorea. *Minerva med.* **28 I**, 615 (1937).
- COSTE, F.: Chrysothérapie des rhumatismes. *J. des praticiens* **1933**, No 37—49.
- COURMONT, W. et H. GARDÈRE: Chimiothérapie par des sels d'or, de la tuberculose pulmonaire (Modes d'action). *Bull. Acad. Méd. Paris* **118**, 284 (1937).
- — et P. PICHAT: (1) Limites de l'action des sels d'or sur les cultures homogènes du Bacille de Koch. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 387 (1932).
- — — (2) Pouvoir bactéricide des urines des tuberculeux pour le Bacille de Koch. Influence des sels d'or. *Bull. Acad. Méd. Paris* **108**, 1114 (1932).
- CRUCIANI, J. A.: *Semana méd.* **2**, 1193 (1934).
- CUSTER, H.: Zur Bang-Infektion des Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* **1930 I**, 264.
- DA COSTA, jr., A. F.: Goldbehandlung der Framboesie. *Ann. brasil. Dermat.* **1933**, 85.
- DIXON, W. E. and J. C. HOYLE: The treatment of experimental tuberculosis with organic gold and copper compounds. *J. of Pharmacol.* **35**, 409 (1929).
- DÖLLKEN, H.: Verlauf der Goldausscheidung durch die Nieren. *Beitr. Klin. Tbk.* **78**, 325 (1931).
- DOMAGE, G.: Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung sulfonamidhaltiger Verbindungen bei bakteriellen Infektionen. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1412; *Praxis, Schweiz. Rdsch. Med.* **1938**, 715.
- DOUTHWAITE, A. H.: Gold treatment of rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatism.* **1**, 33 (1938). *Ref. Z. Rheumaforsch.* **2**, 311 (1939).
- DUBOIS, A.: Traitement de l'infection de la souris par *Sp. duttoni* au moyen du Solganal et Solganal „B“. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **11**, 281 (1931); **12**, 429 (1932).
- et J. URY: Note sur le traitement de la lèpre par les sels d'or. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **13**, 5 (1933).
- DUBOIS-ANDRÉ: Multiple Sklerose und Goldtherapie. *Feuillets Méd.* **1934**, 134.
- DUDAN, A.: Contribution au traitement de l'asthme dit essentiel. *Schweiz. med. Wschr.* **1931 I**.
- Vingt cas d'asthme bronchique traités par la sanocrysine. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 96.
- De la climatologie et de la chrysothérapie de l'asthme. *Presse therm. et clim.* **1935**.
- *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 337.
- DUHAMEL, B. G. et R. THIEULIN: Variations du pouvoir agglutinatif et du pouvoir opsonisant d'un sérum en état de crise colloïdale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 386 (1920).

- EDSTRÖM, G.: Die chronische rheumatische Infektarthritis des Kindes. *Z. Rheumaforsch.* **1**, 161 (1938).
- ELLMAN and LAURENCE: Post-graduate. *Med. J. a. Rec. Sept.* **1938**.
- EMILE-WEIL, P. et M. GROSS: Die Hemmung der Blutgerinnung durch organische Goldsalze. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 393 (1931).
- ENGEL, C.: Neue Behandlungsmethoden der gonorrhöischen Arthritis. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1679.
- FEHLOW, W.: Behandlung chronischer, auf dem Boden eines Dauerinfektes entstandener Gelenkerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1206; *Med. Klin.* **1939 I**, 737.
- FELDT, A.: (1) Zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Gold. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 I**, 549.
- (2) Chemo- und Serumtherapie der Pneumokokkeninfektion. *Chemotherapeutische Versuche mit Gold.* *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 593.
- (3) Chemotherapeutische Versuche mit Gold. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 299.
- (4) Chemotherapeutische Versuche mit Gold. Die Wirkungsweise von Goldpräparaten im infizierten Tiere. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1136.
- (5) Über Arzneifestigung von Spirochäten im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1378.
- (6) Über Therapieresistenz der Spirochäten im Tierversuch. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1907.
- (7) Über Interferenzversuche bei Spirochäteninfektionen. *Z. Immunforsch.* **92**, 519 (1938).
- u. J. BECKSTROEM: Die Goldbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus. *Z. Rheumaforsch.* **1**, 81 (1938); **2**, 93 (1939).
- u. C. EISENMENGER: Die Rolle des Reticuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. *Z. Hyg.* **109**, 410 (1928).
- u. K. SCHÄFER: Über Blutbefunde bei experimentellen Infektionen und Chemotherapie. *Z. Immunforsch.* **93**, 170 (1938); **94**, 396 (1938).
- u. O. SCHIEMANN: Heilversuche an Mäusen mit Goldpräparaten. *Z. Hyg.* **106**, 83 (1926).
- W. SCHOELLER, E. BORGWARDT u. H. ALLARDT: Der heutige Stand der Goldtherapie. *Med. Welt* **1930 I**, 390, 437.
- u. A. SCHOTT: Die Rolle des Reticuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange. *Z. Hyg.* **107**, 453 (1927).
- u. R. VARA-LOPEZ: Die Beeinflussung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes durch chemotherapeutische Stoffe. *Biochem. Z.* **188**, 112 (1927).
- u. L. WEGNER: Chemotherapeutische Versuche mit Gold. Die Behandlung der Pasteurellainfektion mit Goldverbindungen. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 1034.
- FINDLAY, G. M., R. D. MACKENZIE, F. O. MAC CALLUM and E. KLIENEBERGER: The aetiology of polyarthritis in the rat. *Lancet* **1939 II**, 7.
- FINK, W. A.: Solganaltherapie bei multipler Sklerose. *Fortschr. Ther.* **1935**, 503.
- FISCHL, V.: (1) Über eine trypanozide Goldverbindung. *Zbl. Bakter.* **115**, 383 (1930).
- (2) Zur Kenntnis der experimentellen Sodoku. *Z. Hyg.* **110**, 499 (1929).
- u. L. FISCHL: *Z. Immunforsch.* **83**, 324 (1934).
- u. E. SINGER: Gewinnung und Verhalten arzneifester Recurrensspirochäten. *Z. Hyg.* **116**, 138 (1934).
- FLEISCHMANN, R.: (1) Zur unspezifischen und spezifischen Infekttherapie mit Detoxin und Auro-Detoxin. *Mitt. Ärzte Niederösterreich usw.* **1937**, Nr 5.
- (2) Die biologische Bedeutung körpereigener Schwefelverbindungen und ihre therapeutische Anwendung. *Praxis, Schweiz. Rdsch. Med.* **1937**, 543.
- FLEISHER, M. S. and L. LOEB: The influence of various substances on the growth of mouse carcinoma. *J. of exper. Med.* **20**, 503 (1914).
- FOCHL, E. u. M. RIGNANI: Goldtherapie: Untersuchungen über die Bindung des Goldes durch die Gewebe und über Änderungen des reticulo-endothelialen Systems. *Ber. Physiol.* **89**, 189 (1936).
- FORDOS, M. J. et A. GÉLIS: Action du perchlorure d'or sur l'hyposulfite de soude. *Ann. de Chim. et Physique* **13**, 394 (1845).
- FORESTIER, M. J.: L'aurothérapie dans des rhumatismes chroniques. *Bull. Soc. med. Hôp. Paris* **1929**, 323.
- *Le traitement des rhumatismes chroniques.* Paris: Baillière et Fils 1934.

- FOURNIER, L. et P. MOLLARET: Thérapeutique. L'hyposulfite double d'or et de sodium dans le traitement de la syphilis. C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 943 (1925); C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 576 (1926).
- FREUND, R.: Die Goldbehandlung der entzündlichen Gelenkerkrankungen. Med. Klin. **1931 I**, 992.
- FROMMELT, E. u. G. SCHOLZ: Klinische Goldbehandlung schwerer Infekte. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 748.
- FRONIUS, H.: Die Goldbehandlung chronischer Gelenkerkrankungen. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1434.
- FUERTES y PERTIERRA: Arch. med. Cir. y Especial **1934**, 748.
- GÄTZL, W.: Zur Behandlung akuter Infektionen mit Solganal. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 858.
- GARDÈRE, H. et P. PICHAT: Expériences sur la phagocytose du bacille tuberculeux dans le sang. C. r. Soc. Biol. Paris **1936**, 45.
- GELARIE, A. J. and A. B. SABIN: A study of the therapeutic mechanism of antipneumococcic serum on the experimental dermal pneumococcus infection in rabbits. The influence of non specific factors. J. of exper. Med. **1933**, 237.
- GERLACH, W.: Spektrographische Untersuchungen über die Goldverteilung bei goldbehandelten Menschen und Versuchstieren. Arch. f. exper. Path. **179**, 286 (1935).
- K. RUTHARDT u. L. PRÜSENER: Der Elementnachweis im Gewebe. Die quantitative Bestimmung von Gold in Geweben mittels Spektralanalyse, nebst histochemischen Vergleichsuntersuchungen. Beitr. path. Anat. **91**, 617 (1933).
- GOERICKE, R.: Behandlung schwerster Fälle von Arthritis deformans mit dem Goldpräparat Solganal B. Ther. Gegenw. **1937**, 379.
- GOLOVINE, S. DE: Essais sur le traitement des cas de lèpre a réaction syphilitique positive. Bull. Soc. Path. exot. Paris **30**, 839 (1937).
- Zur Goldbehandlung der Lepre. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **44**, 40 (1940).
- GRABOW, C. u. J. KREY: Zur Rekurrenzbehandlung der progressiven Paralyse. Z. Neur. **116**, 383 (1928).
- GRIPWALL, E.: Beiträge zur Auro-Detoxin-Behandlung der chronischen Infektarthritis. Acta med. scand. (Stockh.) **89**, 587 (1936).
- HAHN: Chemotherapeutische Versuche mit Gold. Zbl. Bakter. **81**, 281 (1926).
- HALBERKANN, J.: Schädigung bei einer Solganal B-Behandlung. Goldbefund in den Organen. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 1190.
- HAPPEL, P.: Die Behandlung der Polyarthritis rheumatica. Med. Welt **1933 II**, 1785.
- HARTFALL, ST. J., G. GARLAND and W. GOLDIE: Gold treatment of arthritis. Lancet **1937 I**, 784, 838, 1048.
- HASSENPLUG, H.: Die Goldbehandlung des Lupus erythematoses mit besonderer Berücksichtigung der Auro-Detoxin-Behandlung. Inaug.-Diss. Marburg 1937.
- HEINLEIN, H.: Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr. Erg. Hyg. **20**, 340 (1937).
- HELLMANN, R.: Eindrücke und Erfahrungen aus frauenärztlicher Tätigkeit in Süd-China. Med. Welt **1933 II**, 1316.
- HENIUS, K.: Die Chemotherapie der Tuberkulose. Fortschr. Ther. **1929**, 552.
- u. G. WEILER: Die quantitative Verteilung des Goldes in den Organen gesunder und tuberkulöser Kaninchen. Biochem. Z. **214**, 204 (1929).
- HERRMANN, F.: Über Verbindungen des Goldes mit schwefelhaltigen, organischen Radikalen. Ber. dtsh. chem. Ges. **38 III**, 2813 (1905).
- HETHERINGTON, V.: Lancet **1937 I**, 1049.
- HEUCK, W. u. J. VONKENNEL: Die Goldtherapie der Lues. Med. Klin. **1932 I**, 180.
- HOFFMANN, W. H.: Die Goldbehandlung der Lepre. Münch. med. Wschr. **1927 I**, 405.
- HOWARD, A.: Sur l'action thérapeutique de l'Allochrysine chez les lapins infectés par le virus Truffi et par le spirochaeta cuniculi. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 795 (1929); **101**, 927 (1929).
- HUHN, D.: Über die Wirkung von Solganal bei Gelenkerkrankungen. Z. klin. Med. **121**, 485 (1932).
- ISSEKUTZ, B. v. u. Z. DIRNER: Beiträge zur Pharmakologie der Goldverbindungen. Arch. f. exper. Path. **152**, 306 (1930).

- ISSEKUTZ, B. v. u. M. LEINZINGER: Beiträge zur Pharmakologie der Goldverbindungen. Arch. f. exper. Path. **152**, 288 (1930).
- u. J. MÉHES: Beiträge zur Pharmakologie der Goldverbindungen. Arch. f. exper. Path. **152**, 318 (1930).
- JANCSÓ, N. v.: (1) Pharmakologische Beeinflussung des Reticuloendothels. Klin. Wschr. **1931 I**, 537.
- (2) Wirkungsmechanismus des Goldes bei Recurrens und Lues. Ber. Biol. **94**, 668 (1936).
- u. H. v. JANCSÓ: Chemotherapeutische Mittel mit opsoninartiger Wirkung. Z. Immun.-forsch. **84**, 471 (1935).
- JEANSELME u. BURNIER: Syphilis primaire et secondaire polyrésistante vis-à-vis des trois Médications: arsénicale, bismuthique et mercurielle. Guérison par les sels d'or (crisalbine). Bull. Soc. franç. Dermat. **1927**, 895.
- JÖTTEN, K. W. u. H. REPLOH: Versuche einer chemotherapeutischen Beeinflussung der experimentellen Lungentuberkulose. Z. Tbk. **80**, 345 (1938).
- JUNKER: Zur Goldbehandlung der Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1913 II**, 1376.
- KIHN, B.: Über therapeutische Rattenbißimpfungen bei Paralytiker. Z. Neur. **113**, 479 (1928).
- KLAUDER, J. V.: Comparative Spirocheticidal activity of salts of metals not heretofore studied in the treatment of experimental rabbit syphilis. Arch. of Dermat. **9**, 219 (1924).
- KNOSPE, H.: Antwort auf Anfrage: „Neurosmon- und Goldbehandlung der multiplen Sklerose“. Med. Welt **1936 II**, 1858.
- KOCH, O.: Die Goldbehandlung der Tuberkulose. Z. ärztl. Fortbildg. **1937**, 644.
- R.: Über bacteriologische Forschung. Dtsch. med. Wschr. **1890 I**, 756.
- KOLLE, W. u. H. RITZ: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Silbers und seiner Verbindungen auf die Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung des Silbersalvarsans. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 481.
- u. H. SCHLOSSBERGER: Chemotherapeutische Versuche bei Tuberkulose. Z. Hyg. **100**, 107 (1923).
- KOPPENHÖFER, G. F.: Experimentelle Grundlagen der Goldbehandlung der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **86**, 549 (1935).
- Ablagerung und Verteilung von Gold nach Zufuhr anorganischer und organischer Goldpräparate. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 1011.
- KORBSCH, H.: Zur Therapie chronischer Infekte des Nervensystems. Ther. Gegenw. **1934**, 425.
- KORTEWEG, R., N. WATERMAN u. C. WINKLER PRINS jr.: Über Goldabscheidung nach intravenöser Behandlung mit Sanocrysin. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **72 I**, 2063 (1928).
- KRANTZ, W.: Die Sanocrysinwirkung bei Mäuserecurrens. Klin. Wschr. **1926 II**, 1831.
- KRÓO, H. u. N. v. JANCSÓ: Die Bedeutung des Reticuloendothels für die Immunität und Chemotherapie. (Der chemotherapeutische Abheilungsvorgang.) Z. Hyg. **112**, 544 (1931).
- u. Y. MANO: Über die Bedingungen optimaler chemotherapeutischer Wirkung. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 603.
- KUPFFER, A.: Über die Behandlung der Lepra mit Krysolgan. Med. Klin. **1927 I**, 364.
- KUTSCHERA-AICHBERGEN: Kombinierte interne Therapie schwerer Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **87**, 104 (1935).
- LACHS, F.: Zur Pharmakologie der multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 1080.
- LANDÉ, K.: Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1132.
- LEBEUF, F., H. MOLLARD et P. PAUGET: Présence de l'or dans le liquide céphalo-rachidien des sujets traités par les injections intraveineuses de crisalbine. Bull. Soc. franç. Dermat. **1931**, 513, 751.
- LEBINSKI, v.: Beitrag zur Goldtherapie. Ther. Gegenw. **1936**, 564.
- LEITNER, St. J.: (1) Experimentelle Beiträge zur Goldbehandlung der Tuberkulose. III. Mitt.: Histochemische Untersuchungen über Goldablagerung in den Organen goldbehandelter Kaninchen. Beitr. Klin. Tbk. **91**, 626 (1938).
- (2) Experimentelle Beiträge zur Goldbehandlung der Tuberkulose. Über die wachstumshemmende Wirkung der Goldsalze für Tuberkelbazillen in synthetischen Nährböden. Beitr. Klin. Tbk. **89**, 369 (1937).

- LEITNER, St. J.: (3) Experimentelle Beiträge zur Goldbehandlung der Tuberkulose. Die Wirkung der Goldbehandlung auf den Opsoningehalt des Serums im Tierversuch. Beitr. Klin. Tbk. **91**, 356 (1938).
- (4) Beiträge zur Goldbehandlung der Tuberkulose. Spezifische und unspezifische Blutuntersuchungen bei Goldbehandlung der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **91**, 636 (1938).
- LENTZ, E. HAILER u. G. WOLF: Einige weitere Versuche zur Abtötung der Typhusbacillen im Organismus des Kaninchens. Arb. Reichsgesundheitsamt **51**, 1 (1919).
- LEVADITI, C.: (1) Action préventive de l'or dans la syphilis expérimentale. Bull. Acad. Méd. Paris **99**, 180 (1928).
- (2) Mode d'action des médicaments sulfurés dans les infections provoquées par le streptocoque, le pneumocoque, le méningocoque et le gonocoque. Paris méd. **1938**, 189.
- (3) La chimiothérapie des infections microbiennes. Son mécanisme d'action. Schweiz. Z. Path. **1**, 365 (1938).
- A. GIRARD et S. NICOLAU: Chimie thérapeutique. Action tréponémicide de l'or et du platine. C. r. Acad. Sci. Paris **181**, 163 (1925).
- and LEPINE: J. Chemother. **7**, 113 (1931).
- et S. NICOLAU: Action thérapeutique de l'hyposulfite double d'or et de sodium dans les spirilloles et les spirochétoses. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1571 (1925).
- A. VAISMAN, D. KRASSNOFF et R. SCHOEN: La métallo-prévention de la syphilis au moyen des dérivés de l'or hydrosolubles et liposolubles. Bull. Acad. Méd. Paris **111**, 215 (1934).
- LEWIN, C.: Die Wirkung von Schwermetallen auf die bösartigen Tiergeschwulste. Berl. klin. Wschr. **1913 I**, 541.
- LÖFFLER, W.: Zum Vorkommen und zur Diagnostik der Febris undulans. Schweiz. med. Wschr. **1929 I**, 304.
- LÖHE, H. u. H. ROSENFELD: Zur Therapie des Lymphogranuloma inguinale. Med. Klin. **1932 I**, 895.
- LUMIÈRE, A. et JULLIARD: Sur l'absorption et l'élimination des thiodérivés aureux. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 396 (1930).
- LUTTENBERGER, A.: Klinische Erfahrungen der Syphilisbehandlung mit Solganal B. Dermat. Z. **59**, 129 (1930); Wien. med. Wschr. **1929 II**, 1619.
- MAC CLUSKEY, K. L. u. L. EICHELBERGER: The effect of injections of Sanocrysin on normal and tuberculous dogs. Amer. Rev. Tbc. **12**, 329 (1925).
- MARTENSTEIN, H.: Die Behandlung des Lupus erythematodes mit Krysolgan. Klin. Wschr. **1922 II**, 2235; Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 79.
- MAYER, A.: Zur Chemotherapie der Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1678.
- MAYRHOFER, H.: Beitr. Klin. Tbk. **84**, 416 (1934).
- MENK, W.: Über die chemotherapeutische Wirkung von Goldverbindungen bei der mit der Spirochaeta crocidurae infizierten Maus, unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mit Neosalvarsan-Solganalgemischen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **35**, 97 (1931).
- MITTASCH, A.: Über Katalyse und Katalysatoren in Chemie und Biologie. 94. Verslg. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **1937**, 136. Berlin: Julius Springer.
- MØLLGAARD, H.: Chemotherapy of tuberculosis. Kopenhagen: Nyt Nordisk Forlag **1924**.
- MONTAGNA, C. P. u. A. A. RIMOLDI: Die Goldbehandlung des kindlichen Asthmas. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2055.
- MÜNDEL, F.: Ist Aurophos prophylaktisch gegenüber den lokalen experimentellen Streptokokken-, Staphylokokken- und Pneumokokkeninfektionen wirksam? Mschr. Kinderheilk. **36**, 259 (1927).
- NAUMANN, H. E. (Haiti) Der klimatische Bubo und seine Therapie. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **27**, 181 (1931).
- NEUBER, E.: Über den Heilwert und Wirkungsmechanismus der Goldpräparate mit besonderer Berücksichtigung auf einige chronische Infektionskrankheiten (Sklerom, Aktinomykose, Filariose). Orv. Hetil. (ung.) **1934**, Nr 51.
- Neuere Untersuchungen und Beobachtungen in bezug auf die Diagnose und Behandlung der Aktinomykose. Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 12, 48.

- NEUBERG, C. u. W. CASPARI: Tumoraffine Substanzen. Dtsch. med. Wschr. **1912 I**, 375.
— u. H. LÖHE: Weiteres über Heilversuche an geschwulstkranken Tieren mittels tumoraffiner Substanzen. Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 1405.
- NEUFELD, F. u. W. A. COLLIER: Chemo- und serotherapeutische Versuche bei der Pneumokokkenpneumonie der Maus. Z. Hyg. **117**, 129 (1935).
- OESTERLIN, M.: Zur Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **1935 II**, 1682.
- ORESTANO, G.: Pharmakologische Wirkung des Goldes. I. Goldchlorid. Boll. Soc. Biol. sper. **7**, 256 (1934).
- OTTO, J. H. u. JI. TSCHAN TSCHING: Über die Behandlung der menschlichen Infektion mit *Clonorchis sinensis* (Kobbold) mit Goldeinspritzungen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **39**, 99 (1935).
- PAP, v.: Die kombinierte Behandlung der primär-chronischen Polyarthrititis. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 376.
- PARR, L. J. A. and E. A. SHIPTON: Med. J. Austral. **1937**, 864.
- PEMBERTON. H. S.: Lancet **1937 I**, 662.
- PFLOMM, E.: Operationsvorbereitungen in den Subtropen. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 661.
- PICON, M.: Contribution à l'essai physiologique de quelques sels complexes thioaureux. J. Pharmacie, VIII. s. **21**, 215 (1935).
- PILLOKAT, A.: Ein ungewöhnlicher Fall von Lupus erythematodes generalisatus, zugleich ein Beitrag zur Therapie des Lupus erythematodes und anderer Dermatosen mit Auro-Detoxin. Dermat. Wschr. **1936 I**, 194.
- PIÑA de S. RUBIES: Die Diffusion von Gold, das Meerschweinchen injiziert wurde. An. Soc. españ. Física Quím. **35**, 72 (1937).
- POLICARD, A., A. DUFOURT, P. ANSTETT et PETEY: Application de la méthode histospectrographique à l'étude de la localisation de l'or dans l'organisme au cours de la chrysothérapie. Bull. Histol. appl. **10**, 59 (1933).
- PÓOR, F. v.: Die intravenöse Behandlung des Lupus vulgaris mit Aurum-Kalium cyanatum. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 2303.
- PRIGGE, R.: Moderne Chemotherapie der Tuberkulose. Ber. I. internat. Kongr. therapeut. Union Bern. Bern: Hans Huber 1937.
- RAALTE VAN, W. A. KUENEN, J. VAN BREEMEN u. VAN DER SLEEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1938**, 3612. Ref. Z. Rheumaforsch. **1**, 350 (1938).
- RIML, G.: Über die Kombination von Gold- und Tuberkulinbehandlung bei den tuberkulösen Arthritiden. Ther. Gegenw. **1938**, 123.
- ROTHER, J.: Moderne Behandlung des Rheumatismus. Fortschr. Ther. **1938**, 169.
- ROTHERMUNDT, M. u. F. W. WICHMANN: Studien über die chemotherapeutische Beeinflussbarkeit verschiedener Rekurrenzspirochäten (*Spirochaeta crocidurae*, *Spirochaeta hispanica* und *Spirochaeta duttoni*) bei infizierten weißen Mäusen. Z. Immun.forsch. **77**, 1 (1933).
- RUETE, A.: Über den Wert des Aurum-Kalium cyanatum bei der Behandlung des Lupus vulgaris und erythematodes. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1727.
- RUSSU, V. u. P. SICHET: Der Einfluß des Sanocrysins auf das retikuloendotheliale System im gesunden und tuberkulösen Organismus. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 186.
- SCHAMBERG, J. F., M. J. HARKINS and H. BROWN: Gold compounds in treatment of experimental tuberculosis of skin in animals. Arch. of Dermat. **13**, 43 (1926).
— and C. S. WRIGHT: The use of gold and sodium thiosulphate in the treatment of lupus erythematosus. Arch. of Dermat. **15**, 119 (1927).
- SCHEDTLER, O.: Aussprache, Goldbehandlung bei Tuberkulose und Rheumatismus. Med. Klin. **1939**, 734, 877, 912, 1113.
- SCHLEMMANN, O. u. A. FELDT: Heilversuche an Mäusen mit Goldpräparaten. Z. Hyg. **106**, 83 (1926).
- SCHILLING, CL.: Die Methode der experimentellen Chemotherapie, S. 64. Jena: Gustav Fischer 1938.
- SCHIMRIGK, R.: Die multiple Sklerose. Med. Welt **1934 II**, 1789.
- SCHLOSSBERGER, H.: (1) Experimentelle Beiträge zur Therapie und Prophylaxe der Syphilis. Zbl. Bakter. **102**, 329 (1931).
— (2) Chemotherapeutische Versuche bei der Rattenbißinfektion der weißen Maus. Z. Hyg. **108**, 627 (1928).

- SCHLOSSBERGER, H.: (3) Über die Wirkungsweise der Chemotherapeutica. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 73. — Theoretische Grundlagen der Chemotherapie bei Tuberkulose. *Angew. Chem.* **50**, 407 (1937).
- (4) Entwicklung, Wesen und Möglichkeiten der Chemotherapie bakterieller Infektionen. *Zbl. Bakter.* **144**, 196 (1939).
- u. F. BÄR: Untersuchungen über die Wirkungsweise von Sulfondamidverbindungen bei der Infektion von Mäusen mit Streptokokken und Lymphogranuloma inguinale. *Zbl. Bakter.* **144**, 229 (1939).
- and W. MENK: Experimental investigations of the therapeutic effectiveness of gold compounds in spirochetal and trypanosomic diseases. *J. of Chemother.* **8**, 41 (1931).
- SCHMIDT, G.: Über Auro-Detoxin-Behandlung einiger Fälle von Lupus erythematoses und Pemphigus vulgaris. *Dermat. Wschr.* **1938 II**.
- SCHNAUDIGEL, O.: Ein Beitrag zur Therapie der Uveitis leprosa. *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 1047.
- SCHNEIDER, M.: Über die bakterizide Wirkung von Solganal in vitro und in vivo. *Schweiz. med. Wschr.* **1928 I**, 776.
- SCHNITZER, R.: Zum Wirkungsmechanismus bakterizider Chemotherapeutica. *Med. u. Chem.* **3**, 34 (1936).
- SCHREIBER, F. u. B. VILLINGER: Über die leistungssteigernde Wirkung kleinster Metall-dosen. *Z. klin. Med.* **120**, 768 (1932).
- SCHRÖDER, G.: Über Goldbehandlung der Tuberkulose. *Dtsch. Tbkbl.* **1936**, 149.
- Über kombinierte spezifische und Chemotherapie der Tuberkulose. *Med. Welt* **1937 I**, 388.
- SECHER, K.: Sanocrysinbehandlung bei Gelenkleiden. *Balneologie* **1935**, 74. — *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 90.
- Prevention of complications during gold therapy in tuberculosis and arthritis. *Lancet* **1938 I**, 996.
- Sanocrysinbehandlung von Gelenkleiden mit besonderem Hinblick auf Komplikationen der Behandlung. *Z. Rheumaforsch.* **1**, 3 (1938).
- SEIFFERT, W.: Die Grundlagen der Chemotherapie. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1497.
- SIEGMUND, H.: Die Rolle des aktiven Mesenchyms für die Heilung von Infektionen (insbesondere bei der Goldbehandlung der Tuberkulose). *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1897.
- SINGER, E.: (1) Die Wirkungsweise der Chemotherapeutica bei Spirochäten- und Protozoeninfektionen. *Med. Klin.* **1935 I**, 386.
- (2) Die Wirkung der Chemotherapeutika auf die Trypanosomenzelle. *Z. Hyg.* **117**, 752 (1936).
- u. V. FISCHL: Weitere Versuche über die Wirkung von Arzneimitteln in vitro. *Z. Hyg.* **116**, 356 (1935).
- J. KOTRBA u. V. FISCHL: Die Bindung von Arzneimitteln an Spirochäten und Trypanosomen in vitro. *Z. Hyg.* **116**, 133 (1934).
- SLEEN, J. VAN DER: *Geneesk. Gids.* **1938**, 32.
- SLOT, G.: Die therapeutische Verwendung des Goldes. *Practitioner* **134** 788 (1935). — *Lancet* **1937 I**, 1105. — *Brit. med. J.* **1938**, 152.
- SNYDER, R. G.: *J. amer. med. Assoc.* **109**, 1307 (1937).
- SOBHY, G.: A new method for the treatment of asthma with a short account of the other known treatments. *J. Egypt. med. Assoc.* **17**, 601 (1934).
- SORINSON, N. S.: Beitrag zur Frage der Leishmaniasis cutanea. Versuch der Behandlung mit Goldpräparaten. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 53 (1932).
- SPIESS, G. u. A. FELD: Tuberkulose und Goldkantharidin. *Dtsch. med. Wschr.* **1914 I**, 579.
- STEINER, G. u. V. FISCHL: Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Spirochätenkrankheiten. Über die Wirkung von Goldpräparaten bei experimenteller Recurrens. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 582.
- STEINFELD, J.: Behandlung der multiplen Sklerose mit Goldinjektionen. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 356.
- STENSTRÖM, T. u. E. GRIPWALL: Ein Fall von Endocarditis lenta (Viridanssepsis), geheilt durch Behandlung mit Immunotransfusionen und Auro-Detoxin. *Acta med. scand.* (Stockh.) *Erg.-Bd.* **89**, 201 (1939).
- TIMM, F.: Der histochemische Goldnachweis. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **20**, 211 (1933).

- TODA, TADAO: Über die Wirkung der chemotherapeutischen Mittel (besonders Goldpräparate) auf die im Gehirn persistierenden Recurrensspirochäten und über die grundlegenden Untersuchungen von der Persistenz der Recurrensspirochäten im Gehirn. Experimentelle Beiträge zur Therapie der Spirochätosis. *J. of orient. Med.* **15**, 132 (1931).
- TOUW, J. F.: Über die Behandlung von 61 Patienten mit primärer chronischer Polyarthritiden mit Goldinjektionen (Solganal B). *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 4302.
- TRENK: Syphilisbehandlung mit Gold und Quecksilber. *Ther. Gegenw.* **1936**, 123.
- TRUFFI: *Pathologica (Genova)* **5**, 397 (1913).
- TSCHOPP, W.: Über Goldbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 41.
- UMBER, F. u. A. RÜTHER: Zur Goldbehandlung der Infektarthritis und der schleichenden Infektionen mit Auro-Detoxin. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 317.
- F. K. STÖRRING u. G. STÖTTER: Zur Goldbehandlung der Infektarthritiden und der schleichenden Infekte mit Auro-Detoxin. *Ther. Gegenw.* **1935**, 456.
- VAISMAN, A.: Action thérapeutique de l'auro-détoxine dans la streptococcie, la pneumococcie, la syphilis et la fièvre recurrense expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **124**, 1271 (1937).
- VOEGTLIN, C., J. M. JOHNSON u. H. A. DYER: Die Wirkung von Kupfer und Gold auf das Protoplasma. *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* **11**, 344 (1925).
- VOGT, H.: Auro-Detoxin-Behandlung fieberhafter gonorrhöischer Adnexitiden und Cystopyelitiden. *Dermat. Wschr.* **1936 I**, 41.
- VONKENNEL: Goldbehandlung der gonorrhöischen Arthritis. *Med. Klin.* **1933 I**, 207.
- Zur Goldbehandlung der Syphilis. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1778.
- WAESER, K. H.: Auro-Detoxin in der Hals-, Nasen- und Ohrenbehandlung. *Z. Laryng. usw.* **26**, H. 2 (1935).
- WAGNER, R.: Über die Wirkung von Solganal und Neosalvarsan bei unnatürlicher Infektion. *Arch. f. Dermat.* **167**, 595 (1933).
- WAGNER-JAUREGG, TH.: Die chemische Erforschung bakterieller Toxine. *Angew. Chem.* **52**, 389 (1939).
- WALBUM, L. E.: Metallsalztherapie ad modum Walbum. *Wien. Arch. inn. Med.* **21**, 169 (1931).
- WARBURG: *Erg. Physiol.* **14**, 279, 280 (1914).
- WARSTADT, A.: Über die Verträglichkeit einer neuen Goldverbindung. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1508.
- WEICHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin: Julius Springer 1936.
- Was hat sich bei der unspezifischen Therapie bewährt und welche Maßnahmen und Anschauungen über diese Therapie sollten aufgegeben werden? *Ther. Gegenw.* **1938**, 49.
- Methoden der unspezifischen Therapie. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 920.
- u. H. UNGER: Über kolloidale Metallwirkungen. *Z. exper. Med.* **67**, 746 (1929).
- WERNER, A.: Zur Behandlung der multiplen Sklerose. *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1939 I**, 441.
- WICHMANN, F. W.: Sanoerysinbehandlung bei experimenteller Kaninchentuberkulose. *Med. Klin.* **1928 II**, 1747.
- WOHLFEIL, T.: Bakterielle Fermente und ihre Beziehungen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1369.
- ZEISE: *Gmelins Handbuch org. Chem.*, Bd. 1, S. 672 (1833).
- ZIEGLER, K. u. M. DÖRLE: (1) Über die katalytische, leistungssteigernde Wirkung niedrig konzentrierter organischer Goldverbindungen. *Z. exper. Med.* **78**, 467 (1931).
- (2) Beitrag zur desinfizierenden Wirkung komplexer Goldsalze. *Ther. Gegenw.* **72**, 300 (1931).

IV. Die Bakteriophagentherapie.

Von

K. L. PESCH-Prag und **F. RAENTSCH**-Berlin.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.
Dir.: Professor Dr. H. ZEISS (Abteilung Professor Dr. PESCH).

Mit 4 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Einleitung	194
I. Die Grundlagen der Bakteriophagenwirkung im Körper	195
1. Der Einfluß der Körpersäfte auf den Bakteriophagen	196
Blut; Serum	196
Die Antibakteriophagen	198
Eiter, Galle, Magensaft, Harn	199
2. Verteilung und Verweildauer des Bakteriophagen nach verschiedenartiger Einverleibung im Organismus	202
Parenterale Einverleibung	202
Perorale Einverleibung	204
Lokale Applikation	205
3. Die Wirkung des Phagen im Organismus	205
II. Behandlungsversuch verschiedener Infektionskrankheiten mit Phagen	207
1. Die Behandlung der Bacillenruhr mit Bakteriophagen	207
2. Prophylaxe und Therapie der Cholera mit Bakteriophagen	220
3. Die Behandlung der Pest mit Bakteriophagen	230
4. Die Phagenbehandlung des Typhus	237
Versuche zur Entkeimung von Dauerausscheidern durch Bakteriophagen	237
Die Behandlung von Typhus und Paratyphus mit Phagen	239
5. Die Behandlung von Coliinfectionen mit Bakteriophagen	247
6. Die Behandlung eitriger Infektionen mit Bakteriophagen	264
III. Schluß	280
Literatur	282

Einleitung.

Entsprechend dem großen Interesse, das dem Problem der Bakteriophagie entgegengebracht wird, hat es an zusammenfassenden Arbeiten über die therapeutische Anwendung des Phagen bisher nicht gefehlt. Es sei nur an die deutschen Arbeiten von ZDANSKY (1925), v. GUTFELD (1930), MANTEUFEL (1934) und HODER (1936) erinnert; auch das Ausland mit D'HERELLE (1933) an der Spitze, sowie den Arbeiten von SCHULTZ (1929), LARKUM (1932), HEIBERG (1933), EATON und BAYNE-JONES (1934) u. a. ist dem Verlangen der Ärzte nach zusammenfassenden Darstellungen entgegengekommen. Aber einmal beschränkten sich diese Autoren nur auf eine kleine Auswahl der ihnen zur Verfügung stehenden Arbeiten, so daß es schwer fällt, aus dem Mitgeteilten ein eigenes Urteil sich zu bilden, zudem ist es für einen großen Teil der deutschen Ärzte auch schwer,

sich die ausländische Literatur zugänglich zu machen. Der vorliegenden Arbeit sind die Einzelveröffentlichungen der einzelnen Forscher vom Beginn der Phagentherapie bis heute zugrunde gelegt, wobei zum Teil auf die entsprechenden Referate, dort wo es aber notwendig erschien, auch auf die Originalarbeiten zurückgegriffen wurde.

Die Grundlage für die ersten therapeutischen Versuche mit dem Bakteriophagen bildete jenes Experiment von D'HERELLE, über das er im Jahre 1917 in der Akademie der Wissenschaften in Paris berichtete und das auf die gesamte Bakteriologie und über sie hinaus so außerordentlich anregend und befruchtend gewirkt hat. Über diesen Grundversuch berichtet D'HERELLE folgendermaßen:

„Ein junger Mann stand wegen schwerer bacillärer Ruhr im PASTEURSchen Spital in Behandlung. Von seinen Darmausleerungen gab ich täglich 10 Tropfen in ein Bouillonröhrchen. Nachdem die Emulsion über Nacht im Brutschrank gestanden hatte, wurde sie durch eine CHAMBERLAND-Kerze filtriert. Hierauf beschickte ich ein neues Bouillonröhrchen, dem jedoch SHIGA-Bacillen zugesetzt waren, mit 10 Tropfen von diesem Filtrat und stellte es in den Brutschrank. Während der ganzen Dauer der Krankheit kamen aus den jeden Tag auf die gleiche Weise angelegten Bouillonkulturen normale Kulturen von Ruhrbacillen zur Entwicklung. Eines Tages blieb das tags zuvor beimpfte Röhrchen steril. Eben zu dieser Zeit begann eine merkliche Besserung in der Krankheit einzutreten, rasch folgte darauf die Genesung. — In das mit SHIGA-Bacillen beschickte und mit Filtrat versetzte, anscheinend steril gebliebene Röhrchen gab ich eine neue, von einer jungen Agarkultur stammende Emulsion von SHIGA-Bacillen, in der Absicht, eine Aufhellung der Aufschwemmung zu erhalten. Das Röhrchen wurde in den Brutschrank gestellt und war in der Tat in 12 Stunden klar.“

Die Ausleerungen, aus denen das Filtrat gewonnen war, enthielten also — so schloß D'HERELLE aus diesen Versuchen — einen Stoff, der die Ruhrbacillen auflöste. Dieser ließ sich wiederholt weiterimpfen, wobei die Wirksamkeit nicht abnahm, sondern sich im Gegenteil nach jeder Passage steigerte.

Es war naheliegend, dieses Phänomen der Bakteriophagie für die Therapie nutzbar zu machen, indem man es für möglich hielt, diese Vorgänge im Reagensglas auf den lebenden Organismus zu übertragen. Insbesondere D'HERELLE selbst knüpfte nicht nur die allergrößten Hoffnungen für die Therapie der Infektionskrankheiten an diese seine Entdeckung — auf die übrigens auch der Engländer TWORT Anspruch erhebt —, sondern baute darauf ein großartiges hypothetisches Gebäude, welches die ganze Lehre von dem Krankheitsgeschehen bei infektiösen Erkrankungen auf neue Grundlagen zu stellen schien. Es würde jedoch den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wenn auf diese äußerst interessanten und geistreichen Gedanken, die D'HERELLE in seinen zahlreichen Veröffentlichungen immer wieder propagiert hat, näher eingegangen würde. Jedenfalls zogen diese die Aufmerksamkeit aller medizinischen Kreise auf sich, und heute nach gut 20 Jahren ist das Schrifttum über diesen Gegenstand schier ins Unermeßliche gestiegen. Es ist bald notwendig gewesen, zusammenfassende Übersichten zu bringen und es sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von KISTER (1924), OTTO und MÜNTER (1929) sowie HODER (1933) hingewiesen. Die Forschungen dieser Jahre haben aber nun gezeigt, daß D'HERELLES Prophezeiungen, vor allem über die Umwälzung in der Behandlung menschlicher und tierischer Infektionen sich keineswegs erfüllt haben, was ganz einfach darin begründet liegt, daß der Phagentherapie Grenzen gesetzt sind. Dennoch muß heute festgestellt werden, daß die Phagentherapie ohne Zweifel ihre Anwendungsgebiete besitzt und Erfolge hat erringen können, die es zur Pflicht machen, weitere

Versuche mit ihr anzustellen. Diese Feststellung ist deshalb nicht überflüssig, weil neben Vorkämpfern für diese neue Behandlungsart sich bald auch Gegner in genügender Zahl eingestellt haben. Stehen nämlich auf der einen Seite zum Teil recht günstige klinische Resultate, so fehlt es speziell von seiten der experimentellen Medizin auch nicht an negativen Berichten. Man ist heute zu der Erkenntnis gekommen, daß der Bakteriophage, dessen Wirkung *in vitro* so leicht und für jedermann erkennbar darzustellen ist, *in vivo* doch ganz anderen Bedingungen ausgesetzt ist, und entsprechende Versuche lösten dann auch bei einigen Forschern die Folgerung aus, daß es sich beim D'HERELLESchen Phänomen lediglich um einen Reagensglaseffekt handle, der *in vivo* nicht vonstatten gehen können, eben weil die Verhältnisse *in vivo* einen solchen ausschließen. Diese Angriffe stehen zum Teil auf keinen schwachen Füßen, und wenn die Erfahrungen der Kliniker nicht immer wieder die Aufmerksamkeit auf sich zögen, so wäre mit dieser Ablehnung der Bakteriophagie *in vivo* — soweit man sie jedenfalls für das allein Wesentliche ansieht — das Urteil auch für die klinische Anwendung des Bakteriophagen gesprochen.

I. Die Grundlagen der Bakteriophagenwirkung im Körper.

Die für die Bakteriophagenwirkung im lebenden Organismus im Vergleich zum Medium der Kulturbouillon oder der Agarplatte veränderten Verhältnisse sind zum Teil direkt als hemmend anzusehen, und vor allem Erkenntnisse dieser Art haben einige Untersucher veranlaßt, seine Anwendung in der Therapie für nutzlos zu erklären. Es soll daher im folgenden zunächst versucht werden, alle jene Faktoren zu untersuchen, deren Einwirkungen der B. im lebenden Organismus unterliegen kann. Darüber hinaus sind aber auch Erscheinungen zu beachten, die abgesehen von einer etwaigen Bakteriolyse im Körper, von seiner Gegenwart ausgehen können.

1. Der Einfluß der Körpersäfte auf den Bakteriophagen.

Blut und Serum.

Auf Grund der recht zahlreichen Untersuchungen über den Einfluß des normalen Blutes auf den Vorgang des Lyse kann heute als ziemlich sicher angenommen werden, daß diese wenigstens in einem gewissen Maße gehemmt wird. Die nicht völlig übereinstimmenden Ergebnisse der einzelnen Untersucher lassen sich auf die Tatsache zurückführen, daß sich die verschiedenen Bakteriophagenarten hierin nicht einheitlich verhalten. Andererseits können die Verhältnisse auch durch Anwesenheit eines Antiphagen im Serum noch komplizierter gestaltet werden, wie weiter unten gezeigt werden wird.

Staphylokokkenphagen. WOLFF konnte sich von einer hemmenden Wirkung von normalem Blut oder Blutserum auf den Staphylok.-B. nicht überzeugen und stellte fest, daß der Vorgang der Lyse in einem mit Blutserum versetzten Medium kaum hinter dem in einer Kulturbouillon zurücksteht. Er mußte jedoch einräumen, daß anscheinend Blut oder Serum günstig auf die Entstehung resistenter Bakterienstämme einwirkt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch ROSENTHAL. Er führt eine eventuell auftretende hemmende Wirkung des Blutserums stets auf das Vorhandensein von Antiphagen zurück, wie er es bei rekurrirender Furunkulose beobachten konnte. Demgegenüber konnte jedoch

MUTSAARS eine starke zeitweilige Hemmung der Lyse von Staphylokokken durch normales Serum feststellen. Eine solche findet nach ihm jedoch nur beim Aureus-, nicht beim Albustyp statt. Blutplättchen scheinen keinerlei fixierenden oder zerstörenden Einfluß auf Staphylok.-B. zu haben. Auch APPLEBAUM und MACNEAL, die Versuche über die Wirkung von unverdünntem Citratblut, defibriniertem Blut und unverdünntem Serum auf Staphylok. anstellten, kamen zum Schluß, daß eine ausgesprochene Hemmung statthat, wobei die verschiedenen Bakterien- und Phagenstämme individuelle Unterschiede aufweisen. Zu demselben Ergebnis kamen einige Jahre später APPLEBAUM und PATTERSON. Den Versuch, einen Staphylok.-B. an das Normalserum eines Pferdes zu gewöhnen, machte TADDEI. Erfolge sah er jedoch nur einem stark verdünnten Serum (30%) gegenüber, wenn die Gewöhnung sehr langsam erfolgte. Eine gleiche Gewöhnung ist auch an andere Normalsera möglich, doch büßt der B. einen Teil seiner Virulenz dabei ein, die nur durch mehrfache Passagen wieder erreicht werden kann.

Für den *Streptokokken* liegen Untersuchungen von ALICE EVANS vor, die in Mäuseversuchen keine Schutzwirkung des Streptok.-B. gegen die homologen Keime erkennen konnte und in darauf in vitro angestellten Experimenten eine stark hemmende Wirkung des Blutes beobachtete. Sie glaubt, daß der hemmende Einfluß nicht von den Zellen, sondern vom flüssigen Bestandteil des Blutes ausgeht. APPLEBAUM und PATTERSON fanden ebenfalls eine Hemmung, jedoch nur in wenig ausgeprägtem Maße.

Coliphagen. Menschen- und Kaninchenserum wirkt nach einer Untersuchung von APPLEBAUM und MACNEAL störend auf den lytischen Vorgang, wenn auch nicht in demselben Maße wie es bei eitrigen Exsudaten beobachtet wurde. Besonders gut kann diese Wirkung am pathogenen, frisch herausgezüchteten Colibacillus studiert werden. Gesamtblut hat eine ähnliche Wirkung wie Serum, während einer Aufschwemmung roter Blutkörperchen nur eine geringe Hemmung zukommt. Diese Feststellungen hat APPLEBAUM in einem späteren Bericht jedoch nicht aufrechterhalten, sondern in Zusammenarbeit mit PATTERSON festgestellt, daß der Coliphage weder durch Blut noch durch Serum eine Wirkungseinschränkung erfährt.

Beim *Typhus* ist die Entscheidung über eine hemmende Wirkung des Blutes deshalb von großer Bedeutung, weil hier eine Phagenbehandlung die Bekämpfung der direkt im Blutstrom kreisenden Erreger zum Ziele hat. WOLFF fand bei entsprechenden Untersuchungen in vitro keine Störung der Lyse von Typhuskeimen durch homologe Phagen. APPLEBAUM und PATTERSON hingegen glauben, sich von einer deutlich hemmenden Wirkung überzeugt zu haben.

Ruhr. Eine Einwirkung von Blut auf den Dysenteriephagen ist im Darm nur durch blutige Stühle zu erwarten, da es üblich geworden ist, den Phagen per os oder per rectum zu verabfolgen, der Blutstrom also umgangen wird. RIDING stellte anlässlich therapeutischer Versuche mit dem Ruhrphagen auch solche mit normalem Blut an. Durch Mischung der Sera von 30 normalen Individuen wurde ein Durchschnittsserum hergestellt und hiervon verschiedene Verdünnungen untersucht. Bei den geprüften Phagen und Erregern handelte es sich um SHIGA- und FLEXNER-Y-Typen. Er kam zum Schluß, daß menschliches Blutserum auch in Verdünnung im Vergleich zur Bouillon ein ungünstiges Medium für den Prozeß der Bakteriophagie bildet.

Über das Verhalten anderer Phagenarten ließen sich Angaben in der vorliegenden Literatur nicht finden, doch berichten EATON und BAYNE-JONES auf Grund ihrer Literaturstudien, daß auch die Bakteriophagen für *B. anthracis* und *B. subtilis* durch unverdünntes Serum eine fast völlige Hemmung erfahren.

Über die Art der vom Blut ausgehenden Störung der Bakteriophagie bestehen recht verschiedene Ansichten. ELIAVA, der einen hemmenden Einfluß des normalen Serums nicht feststellen konnte, nimmt an, daß die in die freie Blutbahn eingespritzten Bakterien von den Leukocyten wie andere Fremdkörper fixiert und dann unwirksam gemacht werden. Nach COLVIN beruht der hemmende Einfluß des Serums nur auf einer Verhinderung der Phagenvermehrung, dagegen soll keine spezielle Fixierung an das Serum erfolgen. Die hemmende Wirkung ist vor allem dem Serumprotein zuzuschreiben, doch zeigen die verschiedenen Phagenstämme Unterschiede in ihrer Beeinflußbarkeit. MUTSAARS schließlich glaubt nicht an eine direkte Beeinflussung des B. selbst, der unbeschädigt bleibt, vielmehr wird eine Fixation des Lysins an die Keime durch das Serumalbumin-Molekül verhindert, das sich gleichsam in die Kontaktstelle zwischen Erreger und B. legt. ZAYTZEFF und MELENEY (1936) versuchten die Widersprüche, die über das Hemmungsvermögen des Serums bestehen, aufzuklären und fanden nach einem hier nicht näher zu beschreibenden Verfahren, daß nur solche Sera zu hemmen vermögen, die nicht älter als 24 Stunden sind. Der Effekt soll außerdem deutlicher bei Körper- als bei Zimmertemperatur sein.

Die Antibakteriophagie.

In noch größerem Maße veränderte Voraussetzungen für die Phagwirkung im Organismus können durch das Auftreten von Antiphagen im Blut gegeben sein. Die ersten Versuche hierüber stammen von BORDET und CIUCA. Danach kommen dem B. auch antigene Eigenschaften zu: Wird ein Kaninchen mehrmals mit intravenösen Injektionen von lytischen Flüssigkeiten behandelt, so gewinnt das Serum des so behandelten Tieres neben den allgemeinen antibakteriellen Eigenschaften bald die Fähigkeit, lysinneutralisierende Stoffe zu bilden, die auf Phagen anscheinend ähnlich wirken wie Antitoxine auf Toxine. Diese Stoffe sind thermostabil und brauchen zu ihrer Wirkung keinen Komplementzusatz. Nach ARNOLD und WEISS finden sich diese Stoffe im Euglobulin. Auch bei gesunden Menschen gelingt es in zahlreichen Fällen, antilytische Stoffe im Serum nachzuweisen. Doch ist hierbei an keine Spontanentstehung zu denken, sondern in jedem Falle einer Antilysinentstehung muß auch der entsprechende B. vorhanden gewesen sein. Aus diesem Grunde werden besonders bei mit infektiösen Erkrankungen Behafteten, auch wenn sie vorher nicht mit B. behandelt wurden, häufig Anti-B. gefunden. ROSENTHAL (1928) untersuchte die antibakteriophage Wirkung des Blutserums von Kranken, die an Coli- und Staphylokokkeninfektionen litten. Bei Fällen schwerer akuter Furunkulose war eine antiphage Wirkung des Serums nicht oder nur sehr schwach nachzuweisen. Bei chronischen Fällen wurde regelmäßig ein mehr oder weniger wirksamer antibakteriophager Stoff gefunden. Entsprechende Verhältnisse bestanden bei Coliinfektionen: Bei chronischer Colibacillurie konnte eine stärkere, bei akuter eine nur schwache oder keine antiphage Wirkung des Serums beobachtet werden. RAIGA (1930) untersuchte 379 Kranke auf das Vorhandensein von Antiphagen gegen Staphylok.- und Streptok.-B. Bei 174

an Staphylokokkeninfektionen leidenden Kranken wurden 111mal (= 63,7%) Antiphagen gefunden, und zwar

Antistaphylo- und Antistreptophagen gleichzeitig . . .	42
Antistreptophagen allein	53
Antistaphylophagen allein	16

Die Gegenwart von Antiphagen soll die Heilung durch Bakteriophagenanwendung bei Furunkulose verzögern, außerdem soll das Auftreten von Rezidiven begünstigt werden. Dabei ist die ungünstige Wirkung der Staphyloantiphagen schwächer als die der Streptoantiphagen.

OTTO und MUNTER (1922) stellen ergänzend zur Wirkungsweise der Antiphagen fest, daß das gleichzeitig zugesetzte Antilysin die Wirkung des B. zwar aufhebt, daß aber die einmal mit dem Lysin in Berührung gekommenen Bakterien durch das nachträglich zugesetzte Antilysin nicht mehr vor der Auflösung geschützt werden können. Bei gleichzeitiger Mischung von B., Bakterien und Anti-B. war die neutralisierende Wirkung der letzteren eine vollständige. Der Grad der neutralisierenden Antibakteriophagenwirkung ist übrigens abhängig von der Wirkungsstärke des Bakteriophagen.

D'HERELLE und RAKIETEN gelang die Anpassung eines polyvalenten Staphylok.-B. an ein künstlich hervorgerufenes Anti-Bakteriophagenserum. Dabei wurden seine übrigen Eigenschaften nicht verändert. Er vermochte die Lysis sensibler Bakterienstämme in menschlichen Serumkonzentrationen durchzuführen, die andere Staphylok.-B. bestimmt hemmen würden.

Neben den neutralisierenden Antilysinen sind auch spezifische Agglutinine gegen die B. festzustellen. SCHLESINGER gelang es in neuerer Zeit, durch Einwirkung auf einen gereinigten und angereicherten Phagen mit Immunsorum, diesen zu einer charakteristisch verlaufenden Agglutination zu bringen. Er glaubt jedoch nicht, daß man für die Erscheinung der Neutralisation und der Agglutination zwei verschiedene Antikörper verantwortlich machen soll, sondern meint, daß die Verbindung des Phagenteilchens mit dem Antikörper für sich schon dessen Wirkung auf Bakterien verhindert und nur unter geeigneten Bedingungen Agglutination eintritt. Außerdem konnte SCHLESINGER nachweisen, daß die Verbindung des Antikörpers mit den Phagenteilchen — wenigstens anfangs und bei nicht zu hoher Serumkonzentration — reversibel ist.

Zum Teil wird dem Antibakteriophagen eine große Bedeutung beigemessen als einem Faktor, der die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabsetzt und ihn gegenüber nachfolgenden Infektionen sensibilisiert. MASLAKOWETZ und KASARNOWSKY haben zur Klärung dieser Frage Untersuchungen unternommen. Sie behandelten Kaninchen mit einem Lysat von toxogenen SHIGA-KRUSE-Dysenteriekulturen, bestimmten nach einiger Zeit den Antilyshintiter im Blut und infizierten die Tiere dann mit SHIGA-KRUSE-Dysenteriekulturen. Obgleich der Antilyshintiter in einigen Fällen nicht unbeträchtlich war, trat doch keine Sensibilisierung des Organismus gegen die Dysenteriebakterien ein; die Tiere erlangten im Gegenteil durch die Antigenbehandlung eine Immunität.

Eiter. Galle. Magensaft. Harn.

In noch stärkerem Maße als Blut hat sich die Anwesenheit von Eiter und eitrigem Exsudaten als störend für den Vorgang der Bakterienauflösung erwiesen. BRUYNOCHE und MAISIN (1922) schreiben die Hemmungswirkung den Leuko-

cyten zu. Bei der Verwendung von Staphylok.-B. zur Furunkelbehandlung fiel ihnen nämlich auf, daß in dem Eiter der Behandelten der B. niemals wiederzufinden war. Versuche in vitro ergaben, daß der B. in Gegenwart von Leukocyten deutlich an Wirksamkeit verliert, woraus sie eine „Phagocytose des Bakteriophagen“ folgerten. Nach APPLEBAUM und MACNEAL (1931) wirken eitrig-eitrige Exsudate auf den Staphylok.-B. noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 in erkennbarem Grade hemmend. Dasselbe konnte jedoch nicht beim B. coli nachgewiesen werden, wie überhaupt der Coliphage eine große Widerstandskraft aufweist; ganz im Gegensatz zum Staphylok.-B., der der Einwirkung der Körperflüssigkeiten bald erliegt. BURKEY konnte diese Angaben bestätigen. EBERTH und PERETZ glückte nach intravenöser Injektion in keinem Falle der Nachweis des Staphylok.-B. in den Organen. Entsprechende Versuche in vitro ergaben auch eine sehr geringe Resistenz gegen Organextrakte. Der Meinung von APPLEBAUM und MACNEAL über die Wirkung von Eiter schließt sich auch MUTSAARS an. Nach ihm fixieren und zerstören die Leukocyten den B. Leukocytenextrakt hat die gleiche Wirkung. EVANS kam zu gleicher Zeit zu einer anderen Annahme und schreibt die hemmende Wirkung des Eiters dem flüssigen Anteil und nicht den Zellen zu.

Im *Verdauungstrakt* sind es verschiedene Medien, deren Einwirkung mit in Betracht gezogen werden muß. Über das Verhalten des B. in den *Faeces* liegen Untersuchungen von OTTO und MUNTER und WINKLER vor. Diese konnten eine völlig Abtötung von Typhuskeimen in den Stuhlproben durch den homologen B. nur selten beobachten, immer jedoch eine deutliche Wirkungsabnahme des B. Die Untersucher kamen zur Auffassung, daß in der Aufschwemmung von Normalfaeces die lytische Wirkung des B. weitgehend aufgehoben wird, räumten jedoch ein, daß die Verhältnisse in den anormalen Stühlen Darmkranker vielleicht anders liegen. RIDING benutzte eine 25%ige Lösung von Darmschleim (Bacillennruhrfälle) in Normalkochsalzlösung anstatt der üblichen Bouillon als Medium für zwei Ruhrbakteriophagen. Nach 72 Stunden ließ sich eine unvollkommene Phagwirkung erkennen. Diese Ergebnisse lassen sich aber, wie RIDING meint, mit den natürlichen Verhältnissen nicht vergleichen, denn einmal wird der künstlich entnommene Schleim sehr schnell verändert und dann fehlen die sonst anwesenden Darmbestandteile.

Über die Wirkung der *Galle* auf den Bakteriophagen liegen ebenfalls einige Untersuchungen vor. KLINE gab an, daß 10—50%ige Galle zur Bouillon von Coli-, Typhus- und Ruhrphagen zugesetzt, deren Wirkung nicht hindere. Das gleiche gilt auch, wenn andersartige Nährböden verwandt werden. HAUDUROY (1925) fand demgegenüber eine starke Hemmung des Typhusbakteriophagen und glaubte damit auch die Tatsache in Einklang bringen zu können, daß Blutkulturen in Gallennährböden häufiger positiv sind als Aussaat in gewöhnlicher Bouillon. Unter Umständen, so meint er, ließe sich so auch die Häufigkeit der Bakterienbefunde in der Gallenblase erklären. Nach LIUČEVSKA liegt die Ursache der Abschwächung, ja selbst des Verschwindens der Bakteriophagen bei Passagen in der Galle in einer Entwicklungshemmung derjenigen Bakterien, auf deren Kosten sich der B. vermehrt. Auf den B. selbst jedoch soll die Galle keinen Einfluß ausüben. Nach den neuesten Untersuchungen von APPLEBAUM und PATTERSON übt unverdünnte Ochsen-galle auf nahezu alle B. eine hemmende Wirkung aus, jedoch in verschiedenem Grade. Der Coliphage zeigte sich als

einzigster völlig unbeeinflussbar, Staphylokokken- und Streptokokkenphagen waren nur wenig gehemmt, während der Typhusphage eine deutliche Hemmung zeigte.

Ähnliche Verhältnisse zeigen nahezu alle anderen Körperflüssigkeiten, nur daß hier eine unterschiedliche Beeinflussbarkeit der verschiedenen Phagenarten noch mehr hervortritt. Eine Verringerung der lytischen Fähigkeit durch *Speichel* wurde für den Streptokokkenphagen von EVANS nachgewiesen. *Cerebrospinalflüssigkeit* und *Ascitesflüssigkeit* sollen sich manchmal in nur angedeutetem Grade gegenüber einigen B. als hemmend erweisen.

Diese Feststellungen scheinen für den *Urin* nicht zuzutreffen. Im Gegenteil konnte BRONFENBRENNER und HETLER zeigen, daß die lytische Wirkung des Coliphagen durch Zusatz von Harnstoff zum Nährbodenmedium sogar noch eine Steigerung erfährt. Im übrigen spielt aber im *Urin* die H^+ -Ionenkonzentration eine wesentliche Rolle. Nach ELIAVA und POZERSKI liegen die Grenzwerte der ertragenen Konzentration der freien H^+ - und OH^- -Ionen zwischen p_H 2,5 und 8,4. Bei einem gegen *B. coli* gerichteten Lysin war die Wirkungsweise am stärksten bei alkalischer Reaktion (p_H 8,5), am schwächsten bei saurer (p_H 6,8) und mäßig bei neutraler (p_H 7,5). Für *B. coli*, dessen Anwesenheit in den Harnwegen ja von besonderer Bedeutung ist, fand SCHEIDEGGER, daß er sich in saurer lysinhaltiger Bouillon (p_H 4,5) ungestört entwickelte. Das lytische Prinzip erfährt dabei weder eine Vermehrung noch eine Verminderung und die Bakterien nehmen keine neuen durch Bakteriophagenwirkung hervorgerufenen Eigenschaften an. Unter diesen Bedingungen sind somit lytisches Prinzip und wachsende Bakterien nebeneinander vorhanden, aber die Lysinvermehrung und Bakteriolyse findet nicht statt. Die Herstellung einer neutralen bis schwach alkalischen Reaktion bringt das Bakteriophagephänomen, welches in saurer Bouillon gehemmt war, sofort in Gang. Eine Schädigung des B. findet jedoch auch bei mehrstündiger Einwirkung eines sauren Mediums (p_H 4,5) nicht statt. Übereinstimmend mit SCHEIDEGGER fand auch CALLOW ein mehrhundertfaches Ansteigen der Bakteriophagenwirkung, wenn die H^+ -Ionenkonzentration des *Aqua dest.* von p_H 4,5 auf p_H 8,0 verändert wurde.

Diese Feststellungen über die Einwirkung des Säuregrades auf den B. gelten sinngemäß natürlich auch für die Verhältnisse des *Magens*. Allerdings mit dem Unterschied, daß er bei therapeutischer Zuführung per os nur relativ kurze Zeit der Einwirkung der Magensäure ausgesetzt bleibt, um dann eine ihm genehmere Reaktion im Darm vorzufinden. Dafür ist der Säuregrad im Magen aber auch oftmals ganz bedeutend höher als im *Urin*, so daß doch eine stärkere Schädigung auch in kurzer Zeit zu erwarten ist. GRATIA konnte z. B. feststellen, daß zahlreiche *Coli*-, Typhus- und Staphylokokkenbakteriophagen bei einem p_H von 3,8 schon nach 15 Minuten größtenteils ihre Wirksamkeit eingebüßt hatten. Nur ein *Coli*- und ein Typhusphage behielten noch ihre unveränderte Wirksamkeit. Letzterer ließ sich auch bei dreistündiger Einwirkung verschiedener Säuren bei p_H 3,0, nachdem alle anderen Phagen schon vernichtet waren, nicht zerstören. Im übrigen ging aus GRATIAS Untersuchung hervor, daß die Resistenz eines B. gegen die H^+ -Ionen nicht nur von deren Konzentration, sondern auch von der Natur der im Milieu vorhandenen Elektrolyte abhängt. Daß Unterschiede im Widerstandvermögen der Phagen gegen Säuren bestehen, zeigt auch eine Untersuchung von RIDING, der bei 2 SHIGA-KRUSE-B. keine beachtliche

Schädigung durch Salzsäure bei einem p_H von 3,0 feststellen konnte. Die Phagen wurden in Zeiten von 5—60 Minuten der Säure ausgesetzt, worauf das Milieu durch Hinzufügen von Kalilauge bis p_H 8,0 alkalisiert wurde. RIDING konnte auch nach 60 Minuten keine Veränderung in der Aktivität der so behandelten Phagen erkennen.

Soweit über den Einfluß der verschiedenen Körpersäfte auf den Vorgang der Bakteriolyse. Von großem praktischen Interesse ist auch das Verhalten des B. im Gewebe. Diese Frage hat STOEL einer Klärung näherzubringen versucht. Er gab zu den Zellkulturen von Hühnerembryonen einige Tropfen eines coliphagenhaltigen Filtrates und beobachtete, wie es anzunehmen war, daß eine Vermehrung des Phagen mit den Gewebszellen nicht möglich ist. Er nimmt in dem sterilen Gewebe schnell an Wirksamkeit ab, so daß er nach 4 Tagen gerade noch nachweisbar ist. Anders verhält es sich jedoch, wenn er hier im Gewebe lysierbare Colibacillen antrifft. Dann vermag er sich im Gewebe zu vermehren und ist noch nach 8 Tagen gleich stark wirksam, ohne daß das Gewebszellenwachstum oder die Zellanwesenheit auf den Phagen einen Einfluß ausübte. Dieser Versuch zeigt, daß auch bei pathologischen Zuständen des Körpers, bei denen der Phage therapeutische Verwendung findet, ganz andere Vorbedingungen für seine Tätigkeit vorhanden sein können als unter den bisher behandelten normalen Verhältnissen.

2. Verteilung und Verweildauer des Bakteriophagen nach verschiedenartiger Einverleibung im Organismus.

Bei allen eben zitierten Versuchen muß bei der Wertung der Ergebnisse in Rechnung gestellt werden, daß es sich zumeist um Reagensglasversuche handelt. Solche können jedoch nur von einem bedingten Wert sein und sie vermögen das Tierexperiment nicht zu ersetzen. Diese Forderung wird weitgehend erfüllt bei den Versuchen, die sich mit der Verteilung und Verweildauer des B. im lebenden Organismus beschäftigen. Auf Grund der Auffassung, die man sich im allgemeinen von seiner Wirkungsweise macht, muß seine Anwesenheit am Krankheitsherd direkt gefordert werden, um eine direkte Einwirkung auf die Bakterien zu ermöglichen. Über die Verhältnisse, die man in dieser Beziehung zu erwarten hat, geben die folgenden Versuchsergebnisse Auskunft.

Parenterale Einverleibung.

Der parenteral den Versuchstieren einverleibte B. verhält sich ähnlich wie andere kolloide Stoffe und gelangt sehr schnell in die Blutbahn und auf diesem Wege in die inneren Organe. KRESTOWNIKOWA und GUBIN untersuchten nach verschiedenen Zeitintervallen die Organe von Meerschweinchen, denen sie 2 ccm eines Anti-SHIGA-B. subcutan injiziert hatten und fanden, daß bereits 5 Minuten nach der Injektion der B. in allen Organen nachweisbar war, desgleichen in Harn und Galle. Die Menge des in allen Organen auffindbaren B. ist aber nach Untersuchungen von KLIENEGER sehr unterschiedlich. Auch bei Einverleibung großer Mengen konnte dieser Untersucher nur ein vereinzelt Eindringen in die einzelnen Organe feststellen. Die Blutliquorschranke wird vom B. zwar durchbrochen, aber wenn im Blut auch große Mengen enthalten sind, finden sich im Liquor nur wenige Teilchen. Desgleichen gelangen auch in die Galle nur geringe Mengen, ebenso in den Humor aquaeus und die blutfreien

Körperräume wie Brust- und Bauchhöhle. Die normale Niere erwies sich als ziemlich undurchlässig, so daß nur kleine Mengen im Urin gefunden werden konnten. Dem letzteren Befund scheint aber eine Untersuchung von CHIOFALO zu widersprechen, denn dieser Autor konnte einen subcutan injizierten Typhus-B. bereits nach 12 Stunden bei Mensch und Tier in beträchtlichen Mengen im Urin auffinden. Er verschwindet daraus im Verlauf von 48—72 Stunden. Fütterungsversuche an drei männlichen Versuchspersonen ließen dagegen den B. nur in sehr geringen Mengen und für kurze Zeit im Urin nachweisen. Über die Rolle der Blutliquorschranke ermittelten KASAHARA und Mitarbeiter, daß bei intravenöser Injektion bei gesunden Kaninchen der B. nach 1 Stunde nicht immer, nach 2 Stunden aber ausnahmslos im Liquor festgestellt werden kann. Der Übergang ist beschleunigt bei meningitischen Kaninchen, auch ist die Menge in diesen Fällen größer und anhaltender als bei normalen Tieren. In Harn und Galle vermochten auch DÖRR und GRÜNINGER intravenös einverleibte Colibakteriophagen bei Kaninchen festzustellen, allerdings nur für kurze Zeit und in geringer Menge, die ihrerseits wieder vom Quantum des zugeführten Lysins abhängig ist. Ein Übertritt in Harn und Galle findet nur statt bei einer gewissen minimalen Konzentration im Blut, so daß eine Sterilisation von Dauerausscheidern auf diesem Wege von den Untersuchern als wenig aussichtsreich angesehen wird. Auch KABESHIMA konnte 30 Minuten bis 16 Stunden nach der Injektion eines SHIGA-B. in die Ohrvene eines Kaninchens diesen in der Galle wiederfinden. APPELMANS (1921) beobachtete eine Ausscheidung des subcutan verabreichten B. im Stuhl. Eine starke Ansammlung in Leber und Milz sahen NUNGESTER und WATROUS 2 Stunden nach intravenöser Applikation bei weißen Mäusen. Der Phagengehalt in diesen Organen betrug ein Vielfaches der im Blut nachweisbaren Menge. In der Niere fanden sich ebensoviel Phagen wie im Blut, während die Skelettmuskeln und der Harn weniger aufwiesen.

Die Frage über die *Verweildauer* des parenteral einverleibten B. im Körper wurde unterschiedlich beantwortet, doch zeigen die neueren Ergebnisse eine ziemliche Übereinstimmung. KRESTOWNIKOWA und GUBIN konnten schon nach $8\frac{1}{2}$ Stunden den B. im Körper nicht mehr auffinden. Andere Untersucher machen hierüber abweichende Angaben. APPELMANS, der subcutan injizierte Meerschweinchen untersuchte, kam zum Schluß, daß er im Laufe von 2 Tagen durch Nieren und Darm ausgeschieden wird und aus Blut und inneren Organen nach 3 Tagen verschwindet; nur in der Milz ist er bis etwa zum 6. Tage nachweisbar. WERTHEMANN untersuchte die Verhältnisse bei Meerschweinchen, Kaninchen und Fröschen. Bei Injektion eines Coliphagen konnte er diesen bei den Warmblütern bis zum 5. Tage im Blut nachweisen. Bei Fröschen war die Verweildauer eine längere, nämlich bis 7 Tage. Das Verschwinden des B. aus dem Blut erfolgt nicht rasch, sondern kritisch nach den für kolloidal gelöste Eiweißkörper ermittelten Gesetzen. Versuche, eine Lysinvermehrung im Blut durch intravenöse Injektion von lebenden homologen Bakterien hervorzurufen, gelang nicht, soweit sich letztere nicht im Blut vermehren. Die Entwicklung des B. ist also auch im Körper eng an die Anwesenheit der Bakterien geknüpft, woraus zu folgern ist, daß die Verhältnisse für die Phagwirkung im gesunden und infizierten Organismus sehr verschieden sind.

SMIRNOW und GOLDIN arbeiteten mit einem Anti-SHIGA- und Anti-FLEXNER-Bakteriophagen. Nach subcutaner Injektion läßt er sich in Nieren, Lunge,

Gehirn, Blut und Darm nur im Laufe von 24 Stunden verzeichnen. In der Leber fanden sie ihn noch nach 72 Stunden, in den Lymphdrüsen bis 13 Tage, in der Milz gar bis 17 Tage. Ähnliche Ergebnisse konnte auch SHITOTE buchen, der einen Coliphagen nach intravenöser Injektion bei Kaninchen in allen Organen nachweisen konnte; am längsten hält er sich im Pankreas und in der Milz. Beim Meerschweinchen kann ein parenteral einverleibter Phage in den Organen ungefähr 10—17 Tage lang enthalten sein.

Perorale Einverleibung.

Die Zuführung des B. per os (oder per rectum) wird gewöhnlich immer dann gewählt, wenn eine örtliche Wirkung bei Darmerkrankungen erzielt werden soll, wie etwa bei Cholera und Ruhr. Verschiedene Autoren wendeten diese Darreichungsform jedoch auch bei andersartigen Erkrankungen an, bei denen eine Resorption vom Darm aus notwendig erscheint.

Nach d'HERELLE soll der per os verabreichte B. nach 24 Stunden in den Entleerungen nachweisbar sein. Er findet im Darm aber nur eine Möglichkeit für sein Bestehen und weitere Vermehrung, wenn er dort auf Erreger seines Wirkungsbereiches trifft. LEITNER konnte am 2. und 3. Tage nach Verfütterung eines Staphylok.-B. diesen im Kot eines Hundes nachweisen. APPELMANS fand ebenfalls in den Exkrementen von Meerschweinchen und Mäusen, an die mit Bakteriophagenbouillon getränktes Brot verfüttert worden war, diesen wieder. Nach einigen Tagen verschwand er wieder aus dem Darm. In den inneren Organen der Versuchstiere ließ er sich jedoch nicht nachweisen, woraus APPELMANS schloß, daß eine Resorption des B. durch die gesunde Darmschleimhaut nicht möglich sei. RIDING konnte jedoch alle diese Angaben beim gesunden Menschen nicht bestätigen. Er gab 7 seiner Laboratoriumsarbeiter je 4 ccm eines für B. Flexner-Y und B. Shiga virulenten Phagen per os. Nach 24 und 48 Stunden wurden die Faeces auf Phagenanwesenheit untersucht, es gelang jedoch nur bei einem Arbeiter, einen schwach wirksamen B. aufzufinden. Auch bei Ruhrkranken glückte es ihm nicht immer, den per os verabreichten Phagen später aus dem Stuhl zu isolieren.

Die Resorption des B. vom Darm aus wurde, wie schon erwähnt, von APPELMANS völlig geleugnet. KLIENEBERGER hingegen konnte bei Gesunden den Übergang von wenigstens kleinen Mengen vom Darm in das Blut feststellen, wenn bei peroraler Gabe die hemmende Wirkung des Magensaftes ausgeschaltet wird. Im Urin tritt der B. in diesem Falle jedoch nicht auf. Das ist nur dann der Fall, wenn unter Umgehung des Magens die Zuführung durch die Duodenalsonde erfolgt. CHIOFALO fand den peroral zugeführten Phagen in größeren Mengen im Urin bei pathologischen Zuständen der Harnwege. Beim gesunden Menschen läßt er sich zwar nachweisen, aber nur für kurze Zeit und in geringer Menge. SUMIYOSHI vermochte eine gesteigerte Passierbarkeit der Darmwand für B. bei gleichzeitiger Setzung eines peritonealen Reizes durch Injektion von Bakterien in die Bauchhöhle nachzuweisen. Meerschweinchen, die im Darm keinen nachweisbaren B. enthielten, bekamen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Bouillon aufgeschwemmte Meerschweinchencoli intraperitoneal injiziert. Am 6. Tage wurden 5 ccm Bouillon und 5 ccm Kochsalzlösung mit einer Öse Meerschweinchencoli injiziert. Das 3 Stunden später entnommene Bauchhöhlenexsudat enthielt auf Shiga, Flexner und Coli geprüft keine B. Nach Ver-

fütterung einer bacillenfreien Bakteriophagenbouillon jedoch ließ sich bei drei von 4 Meerschweinchen ein dem verfütterten identischer Phage im Bauchhöhlen-exsudat auffinden. ZÖLLNER und MANOUSSAKIS schließlich fanden den B. nach Verfütterung auch in intraperitoneal versenkten Kollodiumsäckchen wieder, die homologe Bakterien enthielten. Selbst nach 4 Tagen ließ er sich noch aus den Faeces gewinnen. Diese Ergebnisse scheinen genügend zu beweisen, daß ein Übertritt des B. aus dem Darm in das Blut sehr wohl möglich ist.

Lokale Applikation.

Eine lokale Anwendung des B. ist möglich durch Auftupfen, Auflegen bakteriophagengetränkter Kompressen und Spülung, so bei Blase und Nierenbecken. Über das Eindringungsvermögen des B. bei solch einer lokalen Anwendung liegen Untersuchungen bisher nicht vor. Es ist aber zu erwarten, daß sich seine Wirkung vor allem auf eine örtliche Beeinflussung des Krankheitsprozesses beschränkt. EATON und BAYNE-JONES halten es jedoch nicht für unmöglich, daß bei Auflegen einer bakteriophagengetränkten Kompresse auf eine offene Wunde oder einen hyperämischen Bezirk einige Bestandteile des Präparates resorbiert werden können. Es dürfte sich dabei wohl aber nur um geringe Mengen handeln. Immerhin ist in diesem Zusammenhang ein Versuch von Interesse, den RAZEMON ausführte. Er ging von der schon bekannten Tatsache aus, daß die während einer Operation in der Bauchhöhle ausgestreuten Keime auf dem Blut- und Lymphwege in die Lunge gelangen können, worauf die häufigen Lungenkomplikationen nach Laparatomien zurückgeführt werden, und konnte etwas Ähnliches bei dem B. beobachten. Ein in die Bauchhöhle eingebrachter B. konnte schon nach 15 Minuten im Lungengewebe nachgewiesen werden.

3. Die Wirkung des Phagen im Organismus.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen beschäftigten sich vorwiegend mit der Bakteriolysewirkung des B. bzw. den verschiedenartigen Einwirkungen, denen dieser Vorgang im Körper ausgesetzt sein kann. Die Auflösung der Bakterien, jenes im Reagensglas auffälligste und daher am meisten untersuchte Phänomen, ist jedoch nur *eine* der dem B. zukommenden Eigenschaften. Er bewirkt auch Veränderungen der Keime, die in ihrem ganzen Umfang noch nicht völlig erforscht sind. Diese können sich auf mancherlei Eigenschaften der Erreger erstrecken und es ist heute erwiesen, daß der Bakteriophagenwirkung eine große Bedeutung für die Bakterienmutation, die Bildung neuer Typen, atypischer Wuchsformen, Auftreten neuer oder Aktivierung latenter Eigenschaften und Fähigkeiten zukommt. Der ganze Fragenkomplex ist eingehend von HODER in einer Monographie „Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung“ dargestellt worden, worauf hier verwiesen wird. Desgleichen sei auf die entsprechenden Arbeiten von SONNENSCHNEN aufmerksam gemacht. Eine dieser durch Bakteriophageneinwirkung entstandenen Varianten sind die fast immer aus den sensiblen Keimen entstehenden resistenten Formen, die sich dann neben dem an sich wirksamen B. ungehemmt entwickeln können. Diese sog. Sekundärkulturen sind vielfach als Einwand gegen die Bakteriophagentherapie angeführt worden, doch weist HODER darauf hin, daß es sich bei diesen „festen“ Keimen schon um Varianten handelt, von denen noch keineswegs bekannt ist, inwieweit

sie auch in ihrer Virulenz oder ihren sonstigen krankheitserregenden Eigenschaften schon verändert sind. Er hält es für durchaus möglich, daß die phagfesten Keime nach wie vor gleich virulent bleiben, aber ebensogut könne auch das Gegenteil der Fall sein. Die therapeutische Wirksamkeit des B. soll nach ihm sogar vorwiegend darauf beruhen, daß die Virulenz der Erreger soweit verändert wird, daß es den Abwehrkräften des Organismus gelingt, sie vollends zu eliminieren. So konnte er zeigen, daß die unter dem Einfluß des B. entstandenen Varianten und Mutanten der Phagocytose zum Teil zugänglicher sind als die unveränderten Infektionskeime. In systematisch angestellten Reagensglasversuchen ergab sich, daß Staphylok., Coli-, Ruhr- und Typhusbacillen unter dem Einfluß des B. sekundäre Kulturen entstehen lassen, die bakterio-phagenfest oder normal empfindlich sind, häufig aber im opsonischen Versuch einen wesentlich höheren opsonischen Index aufweisen als die Ausgangsstämme. Nicht selten ist der opsonische Index der Sekundärkulturen um mehr als den dreifachen Wert gegenüber der Ausgangskultur erhöht, und zwar unabhängig davon, ob die Bakterien phagfest oder phagenempfindlich waren. Im allgemeinen zeigte sich ein Parallelismus zwischen erworbener Bakteriophagenfestigkeit und erhöhter phagocytischer Zahl bzw. erhöhtem opsonischen Index.

Von Interesse sind auch die Untersuchungen von BRONFENBRENNER und Mitarbeitern, welche die Bouillonkulturen eines seit Jahren genau bekannten Stammes von *B. pestis caviae* mit zugehörigem Lysin 24 Stunden lang bebrüteten und dann auf Platten ausstrichen. Durch mehrmalige Passagen gelang es, resistente lysinfreie Kolonien zu züchten, die für Mäuse bei Schlundsondenfütterung nicht mehr virulent waren. Ähnliche Versuche wurden mittels intraperitonealer Injektion ausgeführt. Das Ergebnis dieser Untersuchung fassen die Autoren dahin zusammen, daß die resistenten Keime von Bakterien der Meerschweinchenseuche weniger virulent sind als die lysosensiblen ursprünglichen Erreger. Unter gewissen Versuchsbedingungen gelang es umgekehrt, resistente Keime von *B. pestis caviae* wieder lysosensibel zu machen, womit sie gleichzeitig auch die ursprüngliche Virulenz wieder erlangten.

MUCKENFUSS und KORB stellten indessen später fest, daß normale und resistente SHIGA-Bacillen sich in bezug auf die Toxinproduktion nicht unterscheiden. Diese Fragen sind also noch nicht geklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Auf eine schnellere Vernichtung der Bakterien durch die Abwehrkräfte des Organismus infolge der leichteren Phagocytierbarkeit der Erreger nach Bakteriophageneinwirkung, von der eben die Rede war, wurde zuerst von D'HERELLE hingewiesen. Später wurde diese Beobachtung von anderer Seite bestätigt und weiter erforscht. Die ziemlich gleichlautenden Ergebnisse sollen kurz aufgeführt werden: SMITH gab an, daß lysosensible lebende Bakterien für die Phagocytose zugänglicher werden, wenn man sie der Einwirkung eines homologen B. aussetzt. Diese Wirkung ist nicht nur von der Zeitdauer des Kontaktes, sondern auch von der Aktivität des verwendeten Phagen abhängig. Verwendet man tote Bakterien, so treten die genannten Wirkungen nicht ein, desgleichen nicht bei resistenten Organismen, gleichgültig, ob es sich um natürliche oder erworbene Resistenz handelt. GERARDS verwandte bei gleichen Untersuchungen einen virulenten SHIGA-KRUSE-Dysenteriestamm und einen Staphylokokkenstamm. Er fand sowohl in vitro wie in vivo einen bedeutenden und spezifischen

Einfluß des B. auf die phagocytierende Kraft der Leukocyten. Auch das Serum der mit B. injizierten Versuchstiere übte einen erkennbaren Einfluß auf die Phagocytose normaler Leukocyten aus. KAGAN bediente sich eines Coli- und Staphylokokkenphagen und der entsprechenden homologen Keime. Beide Bakterienarten werden unter dem Einfluß von B. in vitro stärker phagocytiertbar. Doch soll dieses Phänomen nicht bei allen Stämmen in gleichem Grade auftreten. Bei manchen Kulturen kann es völlig fehlen.

MACNEAL und Mitarbeiter geben an, daß der opsonische Effekt des B. auch bei Anwesenheit von Blutserum im Reagensglas ausgeübt wird, auch läßt er sich im Blut lebender Tiere in der ersten Stunde p. i. des B. zeigen. Sie halten diesen Effekt für einen der wichtigsten sofortigen günstigen Einflüsse des B. nach seiner Einverleibung in den infizierten Organismus. In einem Tierversuch injizierte MACNEAL Kaninchen intravenös 5400 bzw. 3500 Millionen lebender Staphylokokken aus einer menschlichen Bakteriämie und nach 103, 106, 130 und 140 Minuten 2 ccm eines unverdünnten Staphylokokken-Bakteriophagen. Man beobachtete in allen Fällen eine Beschleunigung der Phagocytose der Kokken durch die Endothelzellen, eine Hemmung ihrer Vermehrung in den Organen und eine schnellere und vollständigere intracelluläre Verdauung der phagocytierten Bakterien.

Über die Beeinflussung der Leukocytenreaktion nach intravenöser Injektion eines Staphylokokken-B. gegen empfindliche homologe Keime berichtete NELSON. Bei einmaliger gleichzeitiger Injektion soll das Stadium der Leukopenie verkürzt sein und die Leukocytose erreicht einen weniger hohen Grad als bei Injektion der Kokken allein. Bei wiederholten Bakteriophageninjektionen wird die Periode der Leukopenie verlängert und der Grad der Leukocytose noch weiter vermindert. Bei Injektion unempfindlicher Staphylokokken wird dagegen durch den B. der Eintritt der Leukocytose verzögert, der Grad aber nicht beeinflußt. Das phagocytäre Vermögen der Leukocyten für empfindliche Staphylokokken ist unmittelbar nach der Bakteriophageninjektion gesteigert, bei unempfindlichen Staphylokokken dagegen nicht merkbar beeinflußt.

Alle diese Erscheinungen der Bakteriophagenwirkung sind mit in Erwägung zu ziehen, wenn seine Beeinflussung pathologischer Zustände und Vorgänge im Körper analysiert werden soll.

II. Die Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten mit Phagen.

1. Die Behandlung der Bacillenruhr mit Bakteriophagen.

Die ersten therapeutischen Versuche mit B. bei der Ruhr gingen von D'HERELLE (1922) selbst aus. Nachdem er sich durch Selbstversuche von der Unschädlichkeit dieses Mittels überzeugt hatte, behandelte er im Krankenhaus fünf an Ruhr erkrankte Kinder im Alter von $3\frac{1}{2}$ —12 Jahren. Aus experimentellen Gründen nahm er nur bakteriologisch sichergestellte SHIGA-Fälle, bei denen ein natürlicher B. nicht nachzuweisen war. Die Behandlung bestand in der peroralen Gabe von 2 ccm einer 25 Tage alten SHIGA-KRUSE-Bakteriophagenkultur. Bei allen 5 Fällen, darunter 2 sehr schweren, sah D'HERELLE bald nach Einverleibung des Filtrates merkbare Besserung, die in völlige Heilung überging. Zwei andere Fälle, die außerhalb des Krankenhauses in gleicher

Weise behandelt wurden lieferten ähnliche Ergebnisse: Aufhören der blutigen Ausleerungen und Besserung des Allgemeinbefindens innerhalb 24 Stunden nach Verabreichung des Präparates.

D'HERELLE gab damals selbst zu, daß 7 Fälle nicht hinreichend seien, um einen sicheren Beweis zugunsten einer spezifischen Ruhrbehandlung mit B. zu liefern, aber sie zeigten zumindest die Unschädlichkeit dieser Behandlungsform und gaben damit einen Anreiz zu weiteren Versuchen, die in der Folgezeit auch von zahlreichen Forschern unternommen wurden. Dabei konnten nun keineswegs alle Untersucher sich von einer so günstigen Wirkung überzeugen, wie D'HERELLES obige Versuche sie zu versprechen schienen, so daß die anfänglichen großen Erwartungen bei manchen gerade in das Gegenteil umschlugen.

So behandelten OTTO und MUNTER (1921) in Berlin eine größere Reihe von Ruhrkranken mit einem hochwirksamen FLEXNER-Y-Bakteriophagen. Die Einverleibung geschah teils per os, teils per Klyisma; von einer den Erwartungen entsprechenden therapeutischen Wirkung konnten sich die behandelnden Ärzte indessen nicht überzeugen, was um so enttäuschender war, als vorher angestellte Tierversuche günstigere Ergebnisse zeigten. Wurde nämlich einem Meerschweinchen eine kleine Dosis wirksamen Filtrates zusammen mit einer bestimmten Menge Bakterienkultur intraperitoneal injiziert, so ließ sich damit eine Vermehrung der Erreger in abdomine unterbinden. Das Tier blieb am Leben, während das Kontrollmeerschweinchen starb.

Trotz dieses Mißerfolges stellten MUNTER und BOENHEIM (1925) später noch einmal Versuche an einer Reihe von Säuglingen und Kleinkindern mit der Bakteriophagentherapie an. Da in diesen Fällen der Nachweis eines spezifischen Erregers nicht gelang, wurde ein polyvalenter Ruhr-Coli-Typhus-Bakteriophage zur Behandlung ausgewählt. Die Darreichungsform wurde unterschiedlich gehandhabt: 6 Fälle 5 Tage hintereinander zweimal täglich 10 ccm Lysin per os; 1 Fall fünfmal 1,0 ccm Lysin i.m.; 1 Fall 3 Tage dreimal täglich 5 ccm per os; 1 Fall 3 Tage lang 1,0 ccm i.m. Als Kriterium für den Erfolg wurde neben dem Allgemeinbefinden die Häufigkeit, Konsistenz und der Geruch der Stühle sowie Beimengung von Schleim und Blut angesehen. Das Ergebnis war wenig befriedigend, denn in 6 von 9 Fällen trat während und nach der Behandlung keinerlei Änderung im Krankheitsbild ein, und nur in einem Fall wurde mit dem Beginn der Kur eine entschiedene Besserung beobachtet. Die beiden anderen gebesserten Fälle konnten nur bei großem Optimismus auf die Bakteriophagenbehandlung zurückgeführt werden.

Ebenfalls negative Ergebnisse erhielt RIDING (1930), der im Sudan Beobachtungen an 60 Kranken anstellte. Diese erhalten einen großen Wert durch die sorgfältige Überwachung eines jeden Falles mit allen einem großen Krankenhaus zur Verfügung stehenden Mitteln. 15 Fälle waren durch SHIGA-KRUSE, 23 durch FLEXNER Y, die übrigen durch andere FLEXNER-SONNE- und SCHMITZ-Typen hervorgerufen. Bei allen 35 behandelten Kranken konnte durch den Therapiephagen völlige Lyse der ursächlichen Erreger in vitro erreicht werden. Dieser Standardbakteriophage war von D'HERELLE selbst angefertigt und zur Verfügung gestellt worden. Die Applikation geschah per os in Mengen von 4,0 bis 12,0 ccm. Bei der tabellarischen Darstellung der Fälle konnten keine bemerkenswerten Erfolge bei den 35 Kranken gegenüber den 13 Kontrollen festgestellt werden; der klinische Verlauf der behandelten Fälle wurde durch die

Bakteriophagenzuführung nicht beeinflußt. RIDING führte das Versagen der Therapie darauf zurück, daß der oral zugeführte Phage schnell ausgeschieden oder durch den menschlichen Körper zerstört wird. Die Verhältnisse des Darmes bei Dysenterie schienen ihm kein geeignetes Medium für den Vorgang der Bakteriophagie zu sein.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die englischen Tropenärzte TAYLOR, GREVAL und THANT (1930). Ihr Urteil stützt sich auf Untersuchungen, die im Allgemeinen Krankenhaus zu Rangoon während der Jahre 1928 und 1929 hauptsächlich während der Monsunzeiten, in denen die Dysenterie epidemisch war, durchgeführt wurden. Von den eingelieferten Fällen wurden nur akute Erkrankungen mit nachgewiesenen Erregern ausgesucht. Wie genau man dabei vorging beweist die Tatsache, daß von 878 im Jahre 1929 zur Behandlung kommenden Fällen nur 24 als für den Versuch geeignet befunden wurden. Bei der Behandlung wurde vor der Isolierung und Identifizierung der ursächlichen Erreger ein Mischphage benutzt, der aus einer großen Zahl von in Indien und Burma erhaltenen Stämmen hergestellt wurde. Nach der bakteriologischen Identifizierung der Ruhrbacillen wurde dann das entsprechende FLEXNER- oder SHIGA-Filtrat allein gegeben. Alle Fälle, behandelte wie Kontrollen, erhielten die übliche Allgemeinbehandlung; Antidysenterieserum wurde jedoch nicht verwendet.

Die erste Serie umfaßte 22 Fälle, von denen 14 zusätzlich mit B. behandelt wurden, während 8 Patienten als Kontrollen dienten. Von den Behandelten starben 2 unter 14 Kranken (14%) und 1 unter 8 (12%) bei den Kontrollen. Zur Beurteilung der Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch die Behandlung wurde die Zeit von der Einlieferung bis zum Freiwerden der Stühle von kulturell nachweisbaren Erregern betrachtet. Die durchschnittliche Zahl der Tage bis zum Freiwerden von Bakterien betrug bei den Behandelten 7,1 Tage und bei den Kontrollen 5,9 Tage. Danach ließ sich also irgendein Einfluß der Therapiephagen auf den Verlauf der Erkrankung nicht feststellen, obgleich in den Stühlen aller Behandelten der verwendete Phage wiedergefunden werden konnte.

Die zweite Untersuchungsreihe umschloß 6 behandelte Fälle und 6 Kontrollen. Todesfälle traten nicht auf. Die durchschnittliche Zeit von der Einlieferung bis zum kulturell nachweisbaren Verschwinden der Ruhrerreger aus den Stühlen betrug 10,3 Tage für die mit B. Behandelten und 11,1 Tage für die Kontrollen. Auch hier wurden hochvirulente Phagen in den Stühlen aller behandelten Fälle gefunden. Abgesehen von letzterer Tatsache war also auch hier keine Überlegenheit der Phagbehandlung gegenüber den üblichen Mitteln zu verzeichnen.

Die letzte Gruppe umfaßt wiederum 6 phagenbehandelte Patienten und 6 Kontrollen. Von den Kontrollen starben 3, davon einer an Tuberkulose; von den behandelten Fällen starb einer. Die durchschnittliche Zeit bis zum Verschwinden der Erreger betrug für die Behandelten 7,1 Tage, für die Kontrollfälle 8,5 Tage. Wenn bei dieser Gruppe auch ein geringer Vorteil der Phagbehandlung gegenüber den üblichen Methoden zu bestehen scheint, so ist dieser doch so gering, daß er bei der kleinen Zahl der behandelten Fälle auf Zufall beruhen kann.

Zusammenfassend stellen die Untersucher fest, daß im Vergleich der 26 Phag-behandelten zu 20 Kontrollen außer dem Auftreten eines hochvirulenten Phagen im Darm der ersteren kein erkennbarer Unterschied festzustellen war; weder im Hinblick auf die Letalität, noch auf die Abkürzung der Erkrankung. Eine ins Einzelne gehende Untersuchung der Fälle zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Erkrankung und dem Auftreten des Phagen, sei es nun eines natürlich entstandenen oder des Therapiephagen.

Die australischen Forscher BURNET, MCKIE und WOOD (1930) behandelten in Melbourne an Ruhr erkrankte Kinder mit B. Es handelte sich vorwiegend um Fälle, die durch den FLEXNER-Bacillus hervorgerufen waren. Verwendet wurde ein kräftiger polyvalenter FLEXNER-Bakteriophage. Obgleich auch hier im Verlauf der Behandlung der Phage im Stuhl erschien und dieser auf der Agarplatte eine völlige Lyse der ursächlichen Keime veranlaßte, konnten keinerlei nennenswerte Heilerfolge beobachtet werden.

Schließlich ist noch ein neuerer Bericht der amerikanischen Forscher KESSEL und ROSE (1933) zu erwähnen. Diese behandelten 68 FLEXNER-Fälle, vorwiegend wieder aus Kindern bestehend. Bei einem Teil der Patienten wurde eine Isolierung der Erreger und ein Lyseversuch in vitro durchgeführt. Durch resistente Erreger hervorgerufene Krankheitsfälle wurden ausgeschieden. Bei den restlichen Kranken gab man ohne vorherige bakteriologische Untersuchung sogleich nach Krankenhausaufnahme einen fertigen Stammbakteriophagen. Die Zuführung des Phagen erfolgte in allen Fällen per os, durchschnittlich 4 Tage nach Krankheitsbeginn. Die Beobachtungen ergaben gegenüber den nicht mit Phagen behandelten Kontrollen, daß weder der klinische Ablauf der Krankheit geändert noch die Zahl der Krankheitstage vermindert noch die Letalität (4 Tote in der behandelten und 3 in der unbehandelten Gruppe) beeinflußt wurde. Auch die Applikation des Phagen durch Klystier brachte keine besseren Ergebnisse.

Nicht ganz so schlechte Erfahrungen machte MCCAY (1932), der bei Versuchen im Allgemeinen Krankenhaus zu Kalkutta feststellte, daß die Phagentherapie bei guter Verträglichkeit durch die Kranken in etwa 30% der Fälle eine schnelle klinische Heilung zu erzeugen vermochte. Bei der Mehrzahl der Fälle konnte aber auch er sich von einem greifbaren Erfolge nicht überzeugen. Er führt dies darauf zurück, daß die Bakteriophagenbehandlung der bacillären Dysenterie sich noch im Anfangsstadium befindet und weitere Erfahrungen für ihre Verbesserung notwendig sind. Eine ähnliche Einstellung bezeugen die amerikanischen Autoren VAIL und MORTON (1937). Sie behandelten 5 FLEXNER-Ruhrfälle mit spezifischen Phagen, doch waren die erzielten Erfolge auch hier nicht so eindeutig, daß damit ein therapeutischer Wert der spezifischen Phagbehandlung begründet werden kann. Sie empfehlen die subcutane Einspritzung über eine geraume Zeit, welche Methode aber aus schon an anderer Stelle dargelegten Gründen nicht sachgemäß erscheint und nur wenige Anhänger gefunden hat.

Diese letzteren nicht völlig negativen Berichte leiten zur offenbar größeren Gruppe jener Autoren über, deren Resultate durchaus als günstig zu bezeichnen sind. Die beweiskräftigsten der negativen Zeugnisse scheinen die Untersuchungen von TAYLOR und Mitarbeitern, sowie RIDING darzustellen. Es sind zwar keine großen Zahlen, die sie anführen, aber es handelt sich um genaue

und einwandfreie Untersuchungen, die die Autoren zu ihrer ablehnenden Stellung gegenüber der Phagentherapie veranlaßten. Studiert man jedoch andere Berichte, so muß man zu dem Urteil kommen, daß bei geeigneter Anwendung und bei größerer Rücksicht auf die Eigenart und Existenzbedingungen der B. in zumindestens manchen Fällen doch noch günstigere Resultate hätten erzielt werden können. Welchen Einfluß z. B. eine Änderung der Applikationsform auf die Gestaltung des Behandlungsergebnisses haben kann, zeigt ein Bericht von BURSTEIN (1935). Er verabfolgte den Phagen auch zunächst per os und konnte, ähnlich wie der oben zitierte McCAY, nur in etwa einem Drittel der Fälle eine sichere Heilwirkung bei von ihm beobachteten schweren und mittelschweren Fällen erkennen. Die Besserung des Gesundheitszustandes trat nach 24—36 Stunden ein. Bei den übrigen Fällen konnte eine geringe Wirkung erst nach 48—72 Stunden festgestellt werden. Sehr gute Ergebnisse ließen sich jedoch bei rectaler Verabfolgung des Phagen erreichen. BURSTEIN gab 10,0 ccm des Filtrates in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung und sah bei den meisten Patienten, auch bei sehr schweren Fällen, eine wesentliche Besserung schon 24 Stunden nach Behandlungsbeginn eintreten, die nach wenigen Tagen in völlige Genesung überging.

Daß bei jedem neuen Heilmittel zunächst genügend Erfahrungen gesammelt werden müssen, versteht sich von selbst und ebenso, daß Mißerfolge hierbei zunächst unvermeidbar sind. Auf der anderen Seite sind aber die zahlreichen günstigen Resultate verschiedener Forscher schon für sich geeignet, die Aufmerksamkeit auf die Phagbehandlung der Bacillenruhr zu richten.

Solche guten Erfolge, die sich D'HERELLEs Angaben an die Seite stellen lassen, konnte DA COSTA CRUZ schon im Jahre 1923 buchen. Er behandelte 24 Patienten mit B., doch erfolgte nicht in allen Fällen eine bakteriologische Sicherstellung der Krankheitsursache. Bei den bakteriologisch untersuchten Kranken wurden FLEXNER-, SHIGA-KRUSE- und HISSsche Bacillen festgestellt. Meist ließ sich schon nach 45 Stunden eine Besserung im Zustand feststellen; in einigen Fällen sogar schon nach 2—3 Stunden. Einige Patienten waren nach 1—2 Dosen genesen. Der Autor bezeichnet die Behandlung der Dysenterie mittels Bakteriophagen als leicht, gefahrlos und sehr erfolgreich. In einem späteren Bericht (1924) gab derselbe Autor an, das Institut OSWALDO CRUZ habe im Laufe eines Jahres ungefähr 10000 Phagportionen an verschiedene Ärzte verteilt und die Behandlungserfolge bei der bacillären Ruhr seien ausgezeichnete gewesen. 7—8 Stunden nach peroraler Darreichung von 2 ccm des B. gingen die Krankheitserscheinungen zurück und bei einer täglich 2maligen Gabe von je 2,0 ccm soll die Erkrankung in Rekonvaleszenz übergehen. Die Phagbehandlung wurde mit der Verabreichung von Immunsereen kombiniert um auch die Toxine zu erfassen. Unter den zahlreichen so behandelten Kranken soll die Therapie nur in 2 Fällen versagt haben.

Bei der Behandlung dysenteriekranker Kinder mit spezifischen Phagen beobachtete SUZUKI (1923) ein schnelleres Verschwinden der Erreger aus dem Stuhl als bei den Unbehandelten, außerdem ließ sich ein Nachlassen der Durchfälle und blutigen Stühle sowie eine Abkürzung der Krankheitsdauer erzielen. Letztere war jedoch mit durchschnittlich 18 Tagen bei den Behandelten und 21 Tagen bei den Unbehandelten nicht sehr ausgeprägt. Ins Auge fallender ist die Verminderung der Letalität, denn von 19 behandelten Fällen starb

nur einer (5,2%), während von den nicht behandelten 30 Kranken 6 (20%) starben.

SPENCE und MCKINLEY (1924) stellten die Erfolge der Phagenbehandlung denjenigen einer unspezifischen Therapie gegenüber. Bei 20 Privatpatienten (9 SHIGA-KRUSE-, die übrigen FLEXNER-Ruhr) bei Kindern im Alter von 4 Monaten bis 6 $\frac{1}{2}$ Jahren betrug die durchschnittliche Zeit bis zur Heilung 5,8 Tage und die Letalität 10% (Phagenbehandlung), während die Krankenhausstatistik eine Letalität von 40% in dieser Epidemie angab. Die Verfasser wiesen aber selbst darauf hin, daß bei der unterschiedlichen Zusammensetzung ihrer Privat- und der zum Vergleich herangezogenen Krankenhausfälle kein bündiger Beweis für den Wert der Phagtherapie vorlag.

ROBERTSON (1929) berichtete über seine Erfahrungen mit der Bakteriophagentherapie in Schanghai. Es wurden immer nur solche Fälle zur Behandlung ausgesucht, die nachweislich eine SHIGA-KRUSE-Ruhr besaßen. Der Phage wurde in einer Dosis von 10,0 ccm in kalter Kraftbrühe gegeben. ROBERTSON sah immer gute Erfolge von der Behandlung; ebenso günstig lauteten die Berichte der anderen Ärzte. Folgenden Fall stellt er seinen Erfahrungen nach als typisch hin. Der in das Hospital eingelieferte Patient gehörte zu den schweren Fällen mit Blut- und Schleimabgängen, etwa 18mal am Tage. Es war der 7. Krankheitstag. Nach Applikation des B. in der oben geschilderten Weise entleerte der Patient nur noch 2 Stühle mit mehr schleimigem Material und dann trat schnelle Besserung ein. Am nächsten Tag hatte er normalen Stuhlgang, dann begann eine durch keine Zwischenfälle unterbrochene Genesung. Innerhalb weniger Stunden nach Einnahme des B. hörte jeder Schmerz auf. Über FLEXNER-Bacillenfälle liegen eigene Beobachtungen von ROBERTSON nicht vor.

In der oben angeführten Arbeit von KESSEL und ROSE, die von dem Phagen gar keine günstige Wirkung sehen konnten, wird auf einen Bericht von ASHESHOV, TAYLOR und MORISON (1930) hingewiesen. Diese Autoren beobachteten unter 92 nicht mit B. behandelten Bacillenruhrfällen 50 Tote (54,3%), unter 57 mit Phagen behandelten dagegen nur 15 Tote (26,3%).

Über günstige Erfahrungen mit der Phagentherapie berichtete auch der Direktor des Gesundheitsamtes von Alexandrien, A. COMPTON (1929). Mitte 1927 wurde mit der Herstellung eines Antidysenteriephagen begonnen und dieser unentgeltlich an die Ärzte der Stadt verteilt. Die Anwendung des Präparates sollte auf Fälle beschränkt werden, die bakteriologisch als Bacillenruhr diagnostiziert worden waren. Zusammen mit den Phagen erhielten die Ärzte Fragebogen, die später ausgefüllt zurückgegeben werden sollten. Der verwendete Phage war ein Gemisch aus vier verschiedenen Phagstämmen, von denen drei in Ägypten selbst isoliert worden waren, während der vierte von D'HERELLE zur Verfügung gestellt wurde. Dieser Mischphage wurde dann gegen 12 örtliche Ruhrbacillenstämme hochgezüchtet, die sich folgendermaßen zusammensetzten: 2 SHIGA-KRUSE, 3 FLEXNER, 6 HISS (inklusive 1 SONNE) und 1 GAY. Der HISS-Typ stellt den vorherrschenden Erregerstamm in Alexandrien dar. Dieser Therapiephage wurde dann in Ampullen zu 2,0 ccm abgegeben. Zur Behandlung kamen 200 Fälle, etwa 50 im Jahre 1927 und 150 im Jahre 1928. Von den Fragebogen kamen jedoch nur 92 zurück, und von diesen ließen sich wiederum nur 66 statistisch verwerten. Die geringe Überwachungsmöglichkeit der Patienten erklärt sich daraus, daß diese aus der armen

Bevölkerungsschicht stammten und keine Wohnungsangaben machten. COMPTON glaubt aber, daß diejenigen Fälle, die sich bei ihrem behandelnden Arzt nicht mehr meldeten, zum größten Teil gesund geworden sind, womit für sie dann der Fall erledigt war. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden die erzielten Resultate folgendermaßen geordnet:

I. +++ sehr gut = Stühle am 2. Tage bis auf täglich 2—3 vermindert und Besserung im Allgemeinbefinden.

II. ++ gut = Stühle am 3. Tage auf 3—4 oder am 4. Tage auf 3 reduziert mit Besserung im Allgemeinbefinden.

III. + mäßig gut = Stuhl am 5. Tage auf 4—5 vermindert.

IV. (+) teilweiser Mißerfolg = geringe oder gar keine Veränderung in der Zahl der Stühle oder im Allgemeinbefinden innerhalb von 4 Tagen, aber schließlich Genesung.

V. — völliger Mißerfolg = Tod oder keine Veränderung innerhalb einer Woche.

Bei Benutzung dieser Einteilung ergab sich folgendes Bild:

Zur genaueren Beurteilung muß jedoch hinzugefügt werden, daß 2 Fälle bei Beginn der Behandlung schon 14 Tage krank und fast moribund waren, desgleichen ein 3. Fall, bei dem der Erkrankungsbeginn nicht bekannt war; ein 4. Patient schließlich war etwa 2 Monate krank und eine schnelle Heilung lag außerhalb der Möglichkeiten. Diese 4 Fälle dürfen also abgesondert werden. Werden bei strenger Beurteilung Klasse IV und V zur negativen und Gruppe I bis III zur positiven Seite hin zusammengezogen, dann erhält man 17 Mißerfolge und 45 Erfolge bei 62 Fällen (= 72,6% Erfolge).

Gruppe		Ergebnisse Fälle
I.	+++	35
II.	++	10
III.	+	6
IV.	(+)	5
V.	—	10

Eine wesentliche Rolle scheint bei den Ergebnissen der Behandlung dem Lebensalter der Patienten zuzukommen, worauf COMPTON besonders hinweist. Am wenigsten erfolgreich war die Behandlung bei Kindern unter 1 Jahr, 3mal so erfolgreich bei Kindern zwischen 1 und 2 Jahren, 4mal besser waren die Ergebnisse bei Kindern zwischen 2 und 4 und noch günstiger bei Kindern zwischen 4 und 10 Jahren. Bei den Erwachsenen wurde sogar ein 100%iger Erfolg erreicht.

In einem ähnlichen Verhältnis stiegen auch die Erfolge bei möglichst frühzeitiger Behandlung, eine Beobachtung, die sich bisher auch bei Typhus, Cholera und Pest bestätigt hat.

Aus seinen Beobachtungen gewann COMPTON die feste Überzeugung, daß dem B. bei der Behandlung der Bacillerruhr eine gewichtige Rolle zukommt,

er nahm sogar an, daß ein Absinken der Dysenteriesterblichkeit in den Jahren 1927 und 1928 in Alexandrien durch eine Ausbreitung der Phagen durch die behandelte Bevölkerung stattfand, womit er sich den Ansichten D'HERELLEs anschließt, der über gleiche Beobachtungen berichtete und diese zur Grund-

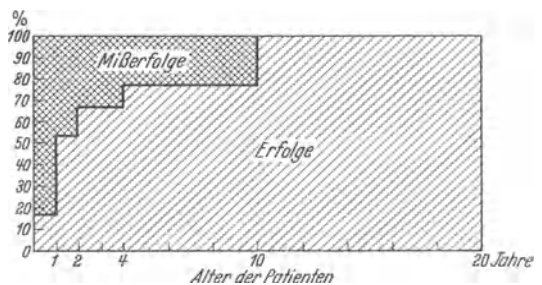


Abb. 1. Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Alter des Patienten.

lage einer ganz neuen Beurteilung des Kommens und Gehens der Seuchen machte.

Die Beobachtungen COMPTONs über den Einfluß des Alters des Patienten und des Zeitintervalls bis zum Behandlungsbeginn decken sich im großen und ganzen auch mit den Erfahrungen der russischen Forscher MELNIK, CHOSTOWITSCH und MITELMANN (1935). Auf Grund umfangreicher Behandlungsversuche kommen sie zu dem Ergebnis, daß bei über 8 Jahre alten Patienten die Behandlung mit B. sehr wirksam ist. In den Anfangsstadien der Erkrankung soll der Phage eine direkt coupierende Wirkung entwickeln, während in fortgeschrittenen Fällen eine Verkürzung der Krankheitsdauer und der Letalität erreicht werden kann. Bei stark toxischen Fällen empfehlen die Verfasser eine gleichzeitige Zuführung von antitoxischem Dysenterieserum, da der B. nur auf die Erreger selbst, nicht aber auf ihre Giftstoffe zerstörend einwirkt.

Auch zu prophylaktischen Zwecken wurde der B. herangezogen. Bei einer Dysenterieepidemie, die durch SHIGA-KRUSE-Bacillen veranlaßt war, gab RUČKOVSKY (1931) Kranken und deren nächster Umgebung 7,0 ccm eines aus 13 SHIGA-KRUSE-Stämmen gewonnenen Mischbakteriophagen per os. Zwecks Neutralisierung der Magensäure wurden gleichzeitig 15,0 ccm einer wäßrigen Natr. Bicarbonatlösung verabreicht. Eine schädliche Nebenwirkung wurde bei keiner der 500 so behandelten Personen bemerkt. In 3 Dörfern wurden nach der prophylaktischen Phagenbehandlung keine neuen Erkrankungen beobachtet, was ja nicht zwangsläufig auf die Phagenwirkung bezogen werden muß.

QUERANGAL DES ESSERTS (1933) berichtete über ausgezeichnete von ihm beobachtete therapeutische und prophylaktische Wirkung eines polyvalenten Ruhrphagen: An Bord zweier französischer Kriegsschiffe auf der Reede von Brest wurde im Mai und Juni 1932 eine Ruhrepidemie beobachtet. Von 190 Kranken wurden 59 bakteriologisch untersucht; dabei wurden in 16 Fällen SHIGA-KRUSE-, in 38 Fällen FLEXNER-Bacillen gefunden. 185 Kranke erhielten einen durch Mischung der festgestellten Stämme hergestellten SHIGA-FLEXNER-Bakteriophagen per os. Das Filtrat war in einem Speziallaboratorium aus Rekonvaleszentenstühlen hergestellt worden. Schon Stunden nach der Verabreichung ließen die klinischen Erscheinungen nach und 24 Stunden später war der bakteriologische Befund negativ, bei gleichzeitigem Vorhandensein des Phagen in den Darmausscheidungen. Rezidive oder Komplikationen wurden bei der Behandlung nicht beobachtet.

Der gleiche Autor wandte den Phagen auch prophylaktisch an. Innerhalb einer Ferienkolonie, in der Ruhr ausgebrochen war, brachte die Darreichung von B. die Ausbreitung der Seuche zum Stehen, obgleich in der Nachbarschaft endemische Ruhr herrschte. Ein gleicher Versuch in einem Kinderheim wurde von MELNIK und Mitarbeitern (1935) ausgeführt. Der B. wurde entweder allein oder mit steriler Ochsen-galle als Sensibilisator verabreicht. Die erzielten therapeutischen und prophylaktischen Erfolge werden als zufriedenstellend bezeichnet. Als prophylaktische Gesamtdosis für Kinder werden 10—15 ccm Filtrat empfohlen, die auf 2—3 Einzelgaben zu verteilen sind.

Wie HALER (1938) berichtet, ereigneten sich in einer Anstalt für blinde Kinder unter den 32 Pflinglingen im Alter von wenigen Monaten bis zu 7 Jahren in der Zeit vom 5.—27. April 1937 9 Fälle von Bacillenruhr. Außerdem erkrankten auch zwei Pflegeschwestern. Die Erkrankungen (B. SONNE) waren

nur leichter Art, denn alle 9 Patienten genasen. Gegen die Weiterverbreitung wurde vom 25. April ab eine Phagenbehandlung eingeleitet. Über Herstellungsart und Dosierung der B. wird leider nichts mitgeteilt. Diese wurden an sämtliche Anstaltsinsassen einschließlich Personal 14 Tage lang dreimal täglich und danach einmal täglich verabreicht. Die Kranken und Bacillenträger erhielten den B. dreimal täglich solange, bis ihr Stuhl frei von Bacillen war. Auf diese Behandlung glaubte der Autor die Tatsache zurückführen zu dürfen, daß am 27. April noch eine neue Erkrankung, dann aber keine weitere mehr auftrat. Nach Einsetzen der Behandlung häuften sich die bakteriologischen Befunde „atypischer“ Ruhrbacillen, was ebenfalls auf die Einwirkung des Phagen bezogen wird.

Unter den neueren russischen Arbeiten über die Phagenbehandlung ist eine Veröffentlichung von SUKNEW, ULISSKO und MICHAJLOW (1936) zu erwähnen. Die Verfasser haben Behandlungsversuche der Dysenterie mit B. an 34 Patienten in Turkmenien durchgeführt. Die Behandlung per os und per rectum gaben gleich gute Resultate. Bei 18 Patienten trat eine ausgesprochene Besserung schon am 2. Tage auf; 73,5% der behandelten Fälle konnten nach Ablauf von 10 Tagen als geheilt aus der Klinik entlassen werden. 2 Fälle verliefen letal. Für die Art der Behandlung werden bestimmte Forderungen aufgestellt: Das verwendete Bakteriophagenpräparat soll polyvalent sein. Die einmalige Gabe großer Phagemengen ist, da therapeutisch wirksamer, der Verabfolgung kleiner mehrmaliger Dosen vorzuziehen. Als Darreichungsform ist die rectale vorzuziehen; muß jedoch eine orale angewandt werden, so ist zur Abstumpfung der Magensäure gleichzeitig Sodalösung zuzuführen. Desgleichen ist säurebildende Nahrung und plötzlicher Diätwechsel zu vermeiden. Die Verwendung anderer Medikamente hat möglichst zu unterbleiben. Die Verfasser empfehlen die Phagenbehandlung nicht nur für die Klinik sondern auch für ambulatorische Behandlung.

SONNENSCHNEIN (1935/36) behandelte von 6 an schwerer akuter SHIGA-KRUSE-Ruhr erkrankten Seeleuten eines norwegischen Dampfers, die gleichzeitig im Krankenhaus des Hamburger Tropeninstituts zur Aufnahme kamen, 3 mit einem von ihm hergestellten polyvalenten Ruhrbakteriophagen. Die 3 anderen erhielten intravenös Anti-SHIGA- und polyvalentes Ruhrserum, da sie wegen der Schwere der Erkrankung nicht ohne spezifische Behandlung bleiben konnten. Keiner der klinisch sehr schwer Kranken, die bakteriologisch alle stark positiv waren, starb. Ohne hier auf Einzelheiten des Verlaufes einzugehen genügt die Feststellung, daß die Phagenbehandelten nach Beginn der Phag- bzw. Serumtherapie rascher entfieberten als die Serumbehandelten. Bei der Schwere der Erkrankung glaubte Verfasser aber auch bei den Serumbehandelten eine gute Beeinflussung des Verlaufes und damit den raschen Ausgang in Heilung dem Serum zuschreiben zu dürfen. Der anfangs stark schleimige Stuhl wurde bei den Phagenbehandelten in etwa um die Hälfte kürzeren Zeit blutfrei, die Erholung des Körpergewichtes (im gleichen Zeitraum) war bei ihnen etwa doppelt so stark wie bei den Serumbehandelten. Im ganzen bestätigten diese Befunde nur die günstigen Beobachtungen, die SONNENSCHNEIN schon früher bei der Phagentherapie anderer Infektionskrankheiten gemacht hatte, worüber später noch berichtet werden wird.

SIMION (1936) behandelte in Besarabien 23 Kranke in meist fortgeschrittenem Stadium mit einem in Bukarest hergestellten B. Nach 2 Ampullen erzielte er

subjektive und objektive Besserung, nach 3—5 Ampullen Aufhören der blutigen Stühle und Heilung. Ein einziger Kranker, der erst am 15. Krankheitstage in schwerem Zustande eingeliefert wurde, starb. Aus der Münchener Universitäts-Kinderklinik erschien kürzlich eine Arbeit von SEIDLMEYER (1939). Um ein Urteil über die Brauchbarkeit der Ruhrbehandlung mit B. zu gewinnen, wurden die in den Jahren 1936—1938 in die Klinik eingelieferten Ruhrfälle abwechselnd nur mit Phagen oder mit der üblichen unspezifischen Therapie (Schleim-Apfeldiät, Eiweißmilch, Kohle, Adsorgan usw.) behandelt: Phagenbehandlung erhielten insgesamt 71 Fälle, davon 68 durch E-Ruhrbacillen (Typ KRUSE-SONNE) und 2 durch Y-Ruhrbacillen (Typ HISS-RUSSEL) hervorgerufen. Der verwendete Phage war ein von den Behringwerken bezogenes gegen E-Ruhrbacillen wirksames Filtrat und wurde meist per os, in einigen Fällen auch rectal zugeführt. Zur Abstumpfung der Magensäure wurde eine halbe Stunde vor Zuführung des Phagen Magnesia usta und Natr. bicarb. gegeben. Die Tagesdosis für Säuglinge betrug 12 g Natr. bic. (bzw. entsprechende Mengen von Magn. usta) und 8,0 ccm Phagen; für Klein- und Schulkinder 18,0 g Natr. bicarb. und 12,0 ccm Phagen. Diese Dosis wurde auf drei Gaben am Tage verteilt.

Als ein Kriterium für die therapeutische Wirksamkeit der B. konnte die Letalität nicht herangezogen werden, da diese auch bei den Kontrollen nur verschwindend gering war. Gute Vergleichsmöglichkeiten bot aber die Zeitspanne vom Behandlungsbeginn bis zum Verschwinden der Bacillen aus dem Stuhl und bis zur Erreichung einer normalen Stuhlqualität, worunter das Freisein von Schleim, Eiter und Blut verstanden wurde. Die folgende Aufstellung zeigt, daß die Phagenbehandlung in diesen Punkten einen erheblichen Vorrang gegenüber einer sonstigen Behandlung aufweist. Der Einfluß der Phagen auf die Entfieberung scheint demgegenüber nur gering zu sein:

	Stühle bakteriologisch negativ nach Tagen	Normale Stühle (ohne Schleim, Blut, Eiter) nach Tagen	Entfieberung nach Tagen
Mit Phagen behandelt . . .	7,6	9,8	3,1
Kontrollfälle	12,5	19,1	4,6

Bei bakteriotoxischem Symptomenkomplex erwies sich das antitoxische Ruhrserum als gute Unterstützung (siehe auch MELNIK, CHOSTOWITSCH und MITELMANN).

SEIDLMEYER faßt seine Ansicht über den Wert der Bakteriophagenbehandlung bei Bacillenruhr der Säuglinge folgendermaßen zusammen: „Wir konnten mehrfach sehen, daß E-Ruhrfälle, die oft wochenlang ohne Erfolg spezifisch behandelt wurden, nach Einleitung der Phagentherapie in kurzer Zeit geheilt werden konnten. Besonders eindrucksvoll war uns immer das plötzliche Verschwinden der Erreger im Stuhl, kurze Zeit nach Einsetzen der Phagenmedikation. Wir möchten deshalb die Anwendung der Bakteriophagentherapie der Ruhr neben der üblichen diätetischen Behandlung empfehlen, ganz besonders auch deswegen, da man mit dieser theoretisch wohl fundierten Behandlungsmethode sicher nie Schaden, aber oft Nutzen bringen kann.“

Zum Schluß soll noch eine Stelle aus einem offenen Brief an die Leserschaft des Lancet vom 15. Oktober 1938 zitiert werden, nicht um hiermit für die Phagenbehandlung zu werben, sondern um zu zeigen, daß der Verfasser,

A. COMPTON, von dem vorher eine Arbeit angeführt wurde, bisher keine Gelegenheit fand, seine Meinung über den Wert dieser Therapie bei Ruhr zu berichtigen. Er schreibt: „Hier in Ägypten, vor allem in der Gegend von Alexandria, ist der Wert des Bakteriophagen in der Ruhrbehandlung so wohlbekannt, daß der intelligenter Teil des großen Publikums bei den ersten Anzeichen einer Darmstörung — wie Auftreten eines häufigen, verfärbten Stuhles mit Blut- und Schleimbeimengungen — zur nächsten Apotheke eilt, um sich das ‚bacterydysenterie-phage (D’HERELLE)‘ oder das ‚bacte-intesti-phage (D’HERELLE)‘ zu besorgen, das sie sofort anwenden, ohne auf den vorherigen Besuch eines Arztes zu warten. Ich halte es nicht für übertrieben, wenn ich behaupte, daß in 9 von 10 Fällen der so früh zur Behandlung Gekommenen ein Ruhranfall unterdrückt und infolge des schnellen Eingreifens einer Heilung zugeführt wird. Es ist merkwürdig, daß unsere heimatlichen Autoritäten so zögernd in der Anerkennung eines Mittels sind, das sich selbst so völlig und überzeugend bestätigt und sich in anderen Teilen der Welt als das wirkungsvollste der bekannten Therapeutica gegen die Bacillenruhr und verwandte Erkrankungen eingeführt hat.“

Wenn in der Medizin auch nichts mehr am Platze ist als eine gesunde Skepsis, so muß man doch beim Gegeneinanderstellen der Versager und der Erfolge bei der Phagtherapie der Bacillenruhr feststellen, daß von einer weiteren Entwicklung dieser Behandlungsart gewisse Fortschritte für die Bekämpfung der Bacillenruhr zu erwarten sind. Voraussetzung für einen Erfolg in der Phagtherapie ist aber mehr als bei jedem anderen Mittel genauestes Erfüllen einiger Grundforderungen, die sich aus der Eigenart dieses Agens ergeben.

Die B.-Therapie kann nur dann erfolversprechend sein, wenn es sich auch wirklich um die bacilläre Form der Erkrankung handelt; der bakteriologische Nachweis der Dysenterieerreger erscheint — wenigstens in gewissen Gegenden — notwendig. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Laboratorium muß aber auch deswegen gefordert werden, weil nur solche Phagen Verwendung finden sollen, die für den ursächlichen Erreger *in vitro* auch hochwirksam sind. Am besten haben sich bisher polyvalente Mischphagen bewährt, wie sie bei uns SONNENSCHNEIN in Gebrauch hat, und die gegen eine größere Zahl von Ruhrstämmen wirksam sind. Ein B. von hoher Virulenz ist die beste Gewähr für das Nichtentstehen resistenter Sekundärkulturen *in vitro*, und dasselbe müssen wir auch für die Verhältnisse des Darmes annehmen. Die Phagdososen sollen eher etwas massiver als zu gering ausfallen. Ein Schaden auch mit großen Filtratmengen wurde bisher in keinem Falle beobachtet. SEIDLMEYER gab an Kinder im Schulalter täglich dreimal 4,0 ccm Phagen und setzte diese Behandlung fort, bis der Stuhl bakteriologisch negativ wurde. Die Erfolge waren, wie berichtet, zufriedenstellend.

Neben Art und Menge spielt aber auch die Applikationsform des Phagen eine wesentliche Rolle. Die sachgemäße Zuführung wird — da eine Wirkung im Darm hervorgerufen werden soll — die perorale oder rectale Methode sein. Von Injektionen wurden gute Erfolge bisher nicht beobachtet, auch wird die Gefahr der Antilysinbildung unnötig vergrößert, über deren Einfluß auf die Phagwirkung im Darm wir zwar nichts Genaues wissen, die aber besser wohl vermieden wird. Bei der peroralen Darreichung darf eine gleichzeitige Alkalisierung des Magensaftes des Patienten nicht verabsäumt werden, um die

schädigende Wirkung auf den B. möglichst zu verringern. Der Phage ist also zusammen mit Alkali zu reichen (etwa 20,0 g Natr. bicarb. in wäßriger Lösung). Die gleichzeitige Zuführung anderer Medikamente hat tunlichst zu unterbleiben, um die Phagwirkung nicht zu beeinträchtigen. Die rectale Zuführung des Phagen ist zwar ein wenig mühevoller als die perorale, aber eine vor allem für die klinische Behandlung recht gute Methode. DAMMERT (1936) schlägt vor, zu einer Darmspülung auf 10—12 Liter Darmspülflüssigkeit zunächst 15 ccm des Bakteriophagenfiltrates zu nehmen und bei nicht genügender Wirkung das Quantum zu steigern, indem man nach je 3—4 Tagen je 20 ccm und schließlich 60 ccm zufügt. Er glaubt, daß mit 3—4 Innenbädern, die sich auch bei andersartigen intestinalen Erkrankungen als wertvoll erwiesen haben, der therapeutische Effekt erreicht sein dürfte. Die Einverleibung des Phagen mittels Duodenalsonde erscheint günstig wegen der Umgehung des Magens, dürfte aber im allgemeinen doch wohl mit zu großen Schwierigkeiten verbunden sein. In einem Fall, als diese Methode bei Bacillenruhr zur Anwendung kam, wurden gute Ergebnisse erlangt. BOGONOVSKA, BORINE und TRETJAK (1937) führten eine Magensonde tief in das Duodenum ein, durch welche 30—50 ccm B. eingegossen wurden. Bei sehr schweren Fällen wurde die Prozedur wiederholt. Im Vergleich zur reinen Serumbehandlung und einer kombinierten Behandlung mit Serum und Phagen per os halten die Verfasser die Sondenmethode für ungemein sicherer und wirksamer.

Mehrere Autoren (SONNENSCHN, COMPTON, MELNIK, CHOSTOWITSCH und MITELMANN u. a.) treten für eine möglichst frühzeitige Behandlung ein, bevor noch größere pathologische Veränderungen der Darmschleimhaut entstanden sind. Das wird mit einem guten polyvalenten Mischphagen in vielen Fällen zu erreichen sein. Eventuell kann die Behandlung mit solch einem fertigen Präparat begonnen und nach Fertigstellung der bakteriologischen Arbeiten mit einem spezifischen Phagen fortgeführt werden. Wie die Behandlungsaussichten mit frühzeitiger Behandlung ansteigen, zeigt eine graphische Darstellung aus

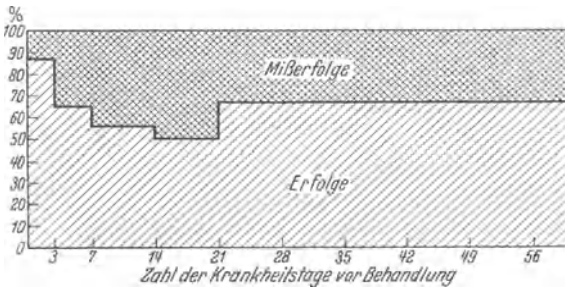


Abb. 2.

einer schon angeführten Arbeit von COMPTON (1929).

Im Vergleich zu dem ausgebreiteten Interesse, das der theoretischen Seite des Problems der Bakteriophagie entgegengebracht wird, sind die bisherigen therapeutischen Versuche, wie die oben mitgeteilten Berichte beweisen, bei einer so häufigen Krankheit wie die Ruhr zahlenmäßig

als recht gering zu bezeichnen. Im Hinblick auf die Unschädlichkeit des Mittels und die nicht kleine Zahl günstig lautender Urteile würde es einen Gewinn bedeuten, wenn weitere Kreise der Ärzteschaft zur weiteren Entwicklung dieser Therapieform beitragen würden.

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, daß auch intestinale Erkrankungen anderer Ursache sich der Phagbehandlung als zugänglich gezeigt haben.

METZGER (1928) versuchte bei einem außerordentlich schweren Fall von „chronischer ulceröser Dysenterie“ eine Behandlungsmethode, die sich als Bakteriophagenwirkung auffassen läßt und vom Verfasser auch als solche angenommen wird. Im Darm des Patienten ließen sich niemals Dysenteriekeime nachweisen, doch sprach die serologische Blutuntersuchung für SHIGA-KRUSE-Ruhr. Verschiedene andere Behandlungsmethoden hatten versagt, und so griff man zu einem etwas außergewöhnlichen Verfahren: Bei darmgesunden Patienten wurde nach vorherigem Reinigungsklystier eine Darmspülung vorgenommen, das dabei gewonnene Spülwasser durch dichte Gaze filtriert und in Mengen von 250 ccm zweimal täglich bei einer Temperatur von 40° als Verweilklystier verabfolgt. Schon kurze Zeit nach dieser Behandlung trat eine ganz erhebliche Besserung im Befinden des Kranken, guter Appetit, Gewichtszunahme, Ansteigen der Hämoglobinwerte und Nachlassen der Durchfälle ein. Bei der vorgenommenen Rektoskopie zeigte sich statt der stark geschwürigen Darmveränderung eine nur leicht gerötete Schleimhaut ohne sonstige pathologische Veränderungen.

D'AMATO PIRAZZO und VACAREZZA (1931) behandelten verschiedene Fälle von akuter und chronischer Enteritis und intestinaler Ektasie. Die Autoren benutzten zur Therapie einen polyvalenten Phagen. Die Resultate werden als recht gut bei mittelschweren Formen, weniger bemerkenswert bei schweren akuten Formen mit typhösem Zustand bezeichnet. Bei leichten Formen mit Diarrhöe sollen die Resultate hervorragend gewesen sein. Bei chronischer Diarrhöe waren die Resultate fast nur gute. Bei Ektasien ließen sich jedoch, wie zu erwarten war, weniger günstige Ergebnisse verzeichnen. Die Art dieser Erkrankungen und die Form der Versuche lassen eine Kontrolle und objektive Beurteilung nur schwer zu, doch sind die Autoren von sich aus überzeugt, daß die Bakteriophagentherapie bei intestinalen Erkrankungen eine große Zukunft hat.

MACNEAL und Mitarbeiter (1934) fanden günstige Resultate beim Gebrauch eines gegen verschiedene intestinale Mikroben wirksamen Mischphagen bei solchen Patienten, die an einer chronischen Colitis ungeklärter Ursache litten. Sie halten wegen der offenbar harmlosen Natur dieser Therapieform einen Versuch mit B. bei allen solchen unklaren Zuständen für nützlich. In 5 Fällen von chronischer Colitis unbekannter Genese und in 2 Fällen postoperativer Darm- und Blasenfisteln, die mit einer intestinalen Mischflora infiziert waren, wurden diese günstig durch einen gegen die Darmbakterien wirksamen B. beeinflußt. Im ganzen erhält man jedoch aus den mitgeteilten Fällen den Eindruck, daß der B. mehr nur einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der wesentlich chronischen Leiden ausübt, als daß er völlige Heilung bringt.

Auf dem 5. Italienischen Kongreß für Mikrobiologie in Cagliari (SCALFI 1935) setzte sich der Direktor der Mediz. Klinik der Universität Cagliari in der Diskussion ebenfalls dafür ein, bei Fällen von Colitis und Enterocolitis unsicherer und unklarer Ätiologie polyvalente intestinale Bakteriophagen zu verabfolgen. Er sah hierbei bessere Resultate als bei jeder anderen Behandlungsweise und fühlte sich angesichts der unbestreitbaren Behandlungserfolge zu einer Anerkennung der Wirksamkeit des B. veranlaßt.

DAMMERT (1936) empfiehlt bei arthritischer Enteritis sowie bei Colitis ulcerosa einen Versuch mit dem polyvalenten bakteriophagen Bouillonpräparat „Entero-

phagos“¹, das sich in der biologischen Behandlung intestinaler Erkrankungen schon vielfach bewährt hat. Er hält es in schweren Fällen von Colitis ulcerosa als ultima ratio für recht wertvoll. Die Anwendung soll in Form der schon oben erwähnten Darm-(Innen-)Bäder erfolgen.

2. Prophylaxe und Therapie der Cholera mit Bakteriophagen.

Die ersten von D'HERELLE (1922) unternommenen Versuche, den Cholera-Phagen zu isolieren waren ohne Erfolg. Er untersuchte in Hinterindien während einer Epidemie 100 Cholerafälle; davon verliefen 99 tödlich und bei ihnen war ein Phage nicht aufzufinden. Bei dem einen Kranken, der genas, konnte D'HERELLE trotz täglich ausgeführter Untersuchungen nur in einer einzigen Stuhlprobe zu Beginn der Rekonvaleszenz einen gegen Cholera-vibrionen wirksamen B. nachweisen (ungefähr 50 taches vièrges im Agarausstrich). Eine Fortzucht in Kulturböden war aber trotz zahlreicher Versuche nicht möglich. Trotz dieses Mißerfolges machten im Jahre 1927 D'HERELLE und MALONE im Campbell Hospital zu Kalkutta einen nochmaligen Versuch in dieser Richtung. Diesmal gelang es, einen stark wirksamen B. von Rekonvaleszenten zu erhalten, der sich in gewünschter Weise fortzucht ließ. Bekanntlich schreibt D'HERELLE dem B. in der Entwicklung einer Epidemie eine große Rolle zu, ja er glaubt sogar, daß der Verlauf einer solchen direkt von dem Verhalten des B. abhängig ist. Er glaubt dies anläßlich einer Choleraepidemie, deren Untersuchung ihm von der indischen Regierung übertragen worden war, bewiesen zu haben. Die Grundlage seines Beweises bilden mehr als 500 Untersuchungen von Faeces, Brunnenwasser und Fliegenkörpern in den Seuchengebieten. Es ergab sich, daß in jahrelang cholerafreien Gegenden Indiens im Darm der Menschen, in fäkal verunreinigtem Wasser und an den Fliegenkörpern weder für den Cholera-vibrio virulente B. noch Pseudocholera-vibrionen zu finden waren. In einer Gegend jedoch, wo die Epidemie im Erlöschen war, waren einige von Cholera freigebliebene Dörfer gleichzeitig mit Pseudocholera-vibrionen und virulenten B. durchseucht; solche Dörfer schienen immun zu sein. Die nicht agglutinierbaren, sog. Pseudocholera-vibrionen, werden als Erreger angesehen, die unter dem Einfluß des B. ihre pathogenen Eigenschaften verloren haben, auf deren Kosten sich aber die Phagen vermehren können. Ebenfalls in einer Gegend, wo die Epidemie im Erlöschen war, ließen sich in der Mehrzahl der noch nicht infizierten Dörfer keine virulenten B. finden. Diese Dörfer sind für die Epidemie empfänglich, denn überall, wo in einem Dorf der allererste Beginn einer Epidemie beobachtet wurde, fehlten die virulenten B. Nach einer Anzahl von Tagen konnte man jedoch Pseudocholera-vibrionen und virulente B. aus dem Brunnenwasser und von Fliegenkörpern isolieren und mit Zunahme derselben nahm die Epidemie ab, um zu verschwinden, wenn die Durchseuchung mit dem Bakteriophagen allgemein wurde. D'HERELLE und einige andere Untersucher sind also der Meinung, daß die Abnahme einer Choleraepidemie von der allgemeinen Ausbreitung der Phagen durch Rekonvaleszenten, Fliegen usw. abhängig ist, sowie von der Verteilung der Phagen in Wasserstellen und Flüssen. Deshalb, also wegen der allorts möglichen Aufnahme

¹ Hersteller: Laboratorium für medizinische Chemie und angewandte Biologie G. m. b. H., Berlin-Halensee, Friedrichsruher Straße 7a.

virulenter Phagen, sollen frische Cholerafälle am Ende einer Epidemie auch milder im Verlauf sein als zu Beginn oder auf der Höhe dieser.

Diese Gedankengänge sind in der Folgezeit nicht unwidersprochen geblieben, vor allem ist es nicht angängig, ohne weiteres eine Phagenwirkung in der freien Natur anzunehmen, worauf unter anderen auch ZDANSKY (1924) hingewiesen hat. Auf der anderen Seite aber sind schon relativ alte Beobachtungen vorhanden (SEIFFERT 1936), die sich heute auf das D'HERELLESche Phänomen anwenden ließen. Schon HANKIN konnte vor mehr als 40 Jahren nachweisen, daß das Wasser des Ganges und anderer indischer Flüsse eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Cholera vibrionen ausübt. Im Wasser dieser Flüsse werden tatsächlich reichlich Bakteriophagen gefunden, was sich mit HANKINS Beobachtungen in Zusammenhang bringen ließe. Weiterhin war beobachtet worden, daß trotz des Zusammenströmens großer Menschenmassen bei Tempelfesten in der Nähe von Flüssen in denen Pilger baden und auch Wasser zum Trinken entnehmen, es nicht zu größeren Choleraepidemien kommt, obgleich rings im Lande die Cholera herrscht. Diese Tatsachen sowohl, wie die Arbeiten D'HERELLES über die Rolle des Cholera phagen bei Choleraepidemien, bilden die Grundlage zu Untersuchungen, die die Engländer in den indischen Cholera gebieten durchgeführt haben. Es wurde versucht, durch Zufügen von B. in die Brunnen und Wassertanks ein Schutzmittel gegen die Cholera zu gewinnen.

RAJA (1934) berichtet hierüber. Die erste größere Anwendung fand das Verfahren beim Kistna Pushkaram-Fest in der Präsidentschaft Madras, das alle 12 Jahre begangen wird und im August 1933 3 Wochen lang dauerte. Frühere Erhebungen zeigten, daß mit der Abhaltung dieses Festes immer eine Choleraepidemie verbunden zu sein pflegte, denn durch die zusammenströmenden Pilger wurde die Seuche regelmäßig in die Festzentren eingeschleppt. Im vorliegenden Fall begann in den Nachbargebieten von Ost- und West-Godavari die Cholera im Juli 1933, um bis zum Oktober anzudauern. Auch in den Distrikten, in denen das Fest abgehalten wurde, gab es einige Cholera dörfer. Aber obschon zahlreiche Pilger aus diesen verseuchten Orten zu den Hauptpunkten des Festes hinwanderten, und dieses 2—3 Wochen dauerte, kam hier nicht ein einziger Cholerafall vor. Es war daher nicht die Annahme einfach von der Hand zu weisen, daß durch die mit dem Wasser verteilten Phagen eine Schutzwirkung erzeugt worden war.

Im November desselben Jahres wurden weitere Versuche in Nordarcort durchgeführt. Alle Brunnen, sowohl der Kontroll- wie der Phagendörfer, wurden zunächst mit Chlor versetzt, doch geschah dies in den Versuchsdörfern nur einmal; dann wurde nach 48 Stunden der B. in einer Menge von 20 ccm auf je 1800 Gallonen Wasser zugesetzt. Dasselbe geschah noch an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zusätzlich wurden 5 ccm des B. zu ungefähr 3 Gallonen Wasser geschüttet und möglichst jeder Dorfbewohner angehalten, wenigstens einmal am Tage einen Mund voll Wasser zu nehmen. Der benutzte Phage war eine Mischung von Cholera typen A, B, C, D und E. Bei der Beurteilung der Ergebnisse konnte auf die verschiedene Darreichungsform des Phagen (durch Brunnen oder Einzeldosen) nicht eingegangen werden.

Die Erkrankungen und Todesfälle wurden in vier Klassen geteilt: I. Vor Beginn sanitärer Maßnahmen. II. Partielle Maßnahmen, wie Chlorierung der Brunnen, Desinfektion des infektiösen Materials usw. III. Zeit der intensiven

hygienischen Maßnahmen und Phagenverteilung. IV. 2 Wochen nach Einsetzen umfassender hygienischer Maßnahmen. Bei der Beurteilung der Phagenwirkung wurde nur auf Klasse III und IV zurückgegriffen. Eine genauere Einteilung ergab für die Phagendörfer noch vier Gruppen für die Erkrankten und Todesfälle, nämlich: 1. mit Phagen behandelt *und* geimpft, 2. nur mit Phagen behandelt, 3. nur geimpft, 4. ohne jegliche Behandlung. Für die Kontrolldörfer machte man die Einteilung: 1. geimpft, 2. nicht geimpft.

Vergleicht man nun die Gruppe der mit Phagen behandelten aus den Versuchs- und die Gruppe der völlig unbehandelten aus den Kontrolldörfern, so ergibt sich folgendes Bild:

	Bevölkerungsziffer	Erkrankungen	Morbidität in %
Phagendörfer, nur Phagenbehandlung . .	1464	19	13,00
Kontrolldörfer, ohne Behandlung	1859	28	15,06

Zieht man nur die Phagendörfer zum Vergleich heran und stellt die Erkrankungsrate der mit Phagen behandelten und der unbehandelten Bewohner gegeneinander, so ist das Verhältnis folgendermaßen:

	Bevölkerungsziffer	Erkrankungen	Morbidität in %
Phagendörfer, nur Phagenbehandlung . .	1464	19	13,00
Phagendörfer, keine Behandlung	318	7	22,01

Aus diesen Ziffern ergibt sich, daß der Unterschied in der Erkrankungszahl zwischen den mit Phagen behandelten und unbehandelten Dorfbewohnern nur recht gering ist und aus diesem Versuch eine eindeutige Schutzwirkung gegen die Choleraerkrankung mittels Phagenzufügung in die Brunnen nicht hervorgeht.

Was die Mortalität in den phagengeschützten Dörfern angeht, so scheint nach den mitgeteilten Zahlen diese gegenüber den Kontrolldörfern erheblich geringer zu sein.

	Bevölkerungsziffer	Erkrankungen	Todesfälle	Mortalität in %
Dörfer mit Phagenschutz } zur Zeit intensivster	1475	22	2	9,1
Dörfer ohne Phagenschutz } hygienischer Maßnahmen	1855	33	15	45,5

Dem B. darf danach zwar kein krankheitsverhindernder, wohl aber ein die Sterblichkeit herabsetzender Wert zugesprochen werden; doch sind die Untersucher der Ansicht, daß bei der Deutung dieser Zahlenverhältnisse größte Vorsicht am Platze ist, weil unkontrollierbare Verhältnisse bei der Gestaltung dieser Ergebnisse mit im Spiele sein können.

Ein weiterer Versuch mit derselben Methode in Südarcoort wird von SEIFFERT (1936) ohne Quellenangabe in einem zusammenfassenden Bericht gebracht. In Südarcoort wurden in 15 Dörfern (mit 4000 Einwohnern) systematisch alle Brunnen, ähnlich der oben geschilderten Art, mit Phagen versetzt, während 11 Dörfer (mit etwa 9000 Menschen) als Kontrolle dienten. Schutzimpfungen wurden in dem Versuchsbezirk nur in Einzelfällen und auf Verlangen durchgeführt.

In 10 von 11 Dörfern ohne Phagenbehandlung trat Cholera auf, während nur in 4 von 15 Orten mit Phagenbehandlung Cholera festgestellt wurde. Bei der Berechnung der Ergebnisse wurden einmal nur die phagenbehandelten Orte mit Cholerafällen, zweitens alle behandelten Orte mit den Kontrolldörfern verglichen. Die Ergebnisse gruppieren sich nach SEIFFERT folgendermaßen:

	Cholerafälle	Auf 1000 der Bevölkerung	Gesamtzahl der Bevölkerung
Dörfer mit Phagenschutz .	8 (8)	3,4 (1,91)	2327 (4199)
Dörfer ohne Phagenschutz	76 (76)	8,8 (8,7)	8638 (8786)

Hierbei stehen die Krankheitszahlen für die behandelten Dörfer mit Cholera an erster Stelle, die für die Gesamtzahl der behandelten Dörfer in Klammern.

Die Krankheitsfälle für alle Dörfer in der Einteilung nach den vier Klassen stellen sich folgendermaßen dar:

Klasse	Während das Freibleiben der Phagendörfer an sich auf Zufall beruhen könnte, zeigt		Die Zahlen beziehen sich auf 1000 der Bevölkerung
	Dörfer mit Phagenschutz	Dörfer ohne Phagenschutz	
I.	14,4	6,3	
II.	11,9	5,3	
III.	1,91	8,7	
IV.	1,93	7,4	

letztere Aufstellung, daß das Absinken der Krankheitsfälle mit dem Einsetzen der Phagenbehandlung zusammenfällt. Es handelt sich aber nur um eine Verminderung der Krankheitsfälle, während eine völlige Beherrschung der Epidemie mit B. bisher nicht gelang.

SEIFFERT kommt zu dem Schluß, daß bei vorsichtiger Beurteilung der Ergebnisse eine prophylaktische Phagenbehandlung von gewissem Einfluß auf die Ausbreitung der Cholera ist, daß sie hierin bis zu einem gewissen Grade im Erfolge der Schutzimpfung gleichkommt. Sie ist aber ebensowenig wie diese in der Lage, das Auftreten von Cholera vollkommen zu verhüten. Die prophylaktische Phagenbehandlung könnte als Ergänzung der Schutzimpfung von Wert sein; doch verleiht sie nicht einen derartigen Schutz, daß man daneben andere bewährte Schutzmaßnahmen, wie Desinfektion, Chlorierung usw. vernachlässigen darf.

Was den therapeutischen Wert der Phagenbehandlung angeht, so berichtete D'HERELLE (1928) über eigene Versuche in Indien. Er behandelte 70 ungewählte typische schwere Fälle, die in den Familien vieler Punjabdörfer versorgt wurden, unter Ausschluß jeder anderen Behandlung mit stark virulenten Anti-Cholera-Bakteriophagen. Er gab 2,0 ccm Phagen in 10—15 ccm gewöhnlichen Wassers per os und weitere 4 ccm, die in einem Glas Wasser während der folgenden 3 Stunden teelöffelweise getrunken werden sollten. Unter 240 Kontrollfällen bestand eine in Punjab übliche Mortalität von 60%, während unter den 70 behandelten Kranken nur eine solche von 8,5% zu verzeichnen war. Eine Nachrevision erfolgte bis zu 5 Wochen nach der Genesung. Es dürfen nach D'HERELLE nur Phagen von höchster Virulenz zur Verwendung kommen. Die mit oraler Zufuhr verbundene subcutane Einspritzung von 1,0 ccm B. ergab unbrauchbare Resultate.

MORISON und VARDON (1929) versuchten bei einer Choleraepidemie in Shillong einen auf Cholera und Dysenterie wirksamen verstärkten Mischphagen.

Von 27 Cholera-kranken erhielten 6 unausgesuchte Kranke den Therapiephagen; es starb nur einer, der aber schon moribund war, als er den Phagen erhielt. Von den 21, die keinen Phagen erhalten hatten, starben 16.

Die gleichen Verfasser berichten über eine Epidemie in Goalpara. Unter 33 beobachteten Kranken starben von 8 nicht phagenbehandelten 6 Patienten; von 13 Kranken, die Phagen erst nach dem 20. Tage erhielten, starben 5 und von 12 am 1. Krankheitstage behandelten starben nur 3 Kranke. Wenn es erlaubt ist, diese nicht sehr großen Zahlen statistisch zu verwerten, dann zeigten bei beiden Epidemien zusammen die Unbehandelten eine Letalität von 75,8%, die Phagenbehandelten aber von 29,0%. MORISON und CHOUDHURY (1930) berichteten über gleich günstige Ergebnisse bei einer anderen Gelegenheit. Bei einer Choleraepidemie in einem bisher von der Cholera verschonten Dorfe im Khasi-Gebirge in der Nähe von Shillong gelang es, durch Bakteriophagenmedikation günstig auf derart behandelte Kranke einzuwirken. Das kam besonders im Vergleich der Todesfälle zum Ausdruck. Von 78 Patienten, die keine Phagen erhalten hatten, starben 63 (80,7%), während von 67 mit Phagen behandelten Fällen nur 7 Personen (10,4%) starben.

Demgegenüber berichteten aber im selben Jahre zwei Arbeiten von anderer Seite über völlig negative Resultate. TAYLOR, GREVAL und THANT (1930), die sich auch schon bei der Bakteriophagentherapie der Ruhr von keiner guten Wirkung dieser Behandlung überzeugen konnten, hatten in den frühen Monaten des Jahres 1929 in Rangoon Gelegenheit, sporadisch auftretende Cholerafälle zu beobachten. Die Behandlung erfolgte im dortigen Hospital für Infektionskrankheiten. Aus einer größeren Zahl choleraähnlicher Fälle wurden schließlich 33 Kranke als für die Untersuchung geeignet ausgewählt, bei denen die Vibrionen isoliert werden konnten. Der verwendete B. war noch in einer Verdünnung von 10^{-10} bis 10^{-12} gegen den Laboratoriumsstammvibrio voll virulent und erwies sich auch gegen 60 von verschiedenen Fällen isolierten Stämme — eingeschlossen die Fälle der vorliegenden Untersuchungsreihe — als wirksam.

Die Fälle wurden in zwei Gruppen geteilt: Gruppe I umschloß mit 10 Kontrollen und 7 behandelten Fällen solche, die 24 Stunden nach der Einlieferung tödlich verliefen; Gruppe II umfaßte 9 Kontrollen und 7 behandelte Fälle, von denen alle länger als 24 Stunden lebten. Von den Kontrollen starb keine, von den 7 behandelten Fällen genesen 6 und einer starb am 10. Tage. Die Resultate zeigen im ganzen, daß von den 19 Kontrollen 10 starben (Letalität 53%), während von den 14 Behandelten 8 starben (57%). Die Genesung der Vergleichsfälle ging ohne Auftreten eines Phagen vonstatten und auch die Phagbehandelten genesen, ohne einen gegen die homologen Erreger virulenten B. in den Stuhlfiltraten aufzuweisen. Obgleich der gebrauchte Therapiephage gegen die von den Fällen isolierten Erreger wirksam war, fand eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht statt. Die Autoren schlossen hieraus, daß der B. kein wesentliches Agens der Gesundung darstellt, und daß seine Anwendung als keine erfolgreiche therapeutische Maßnahme erscheint.

Auch SOUCHARD (1930) prüfte an einer Reihe von Cholera-kranken in Indien die von D'HERELLE und den anderen genannten Untersuchern mitgeteilten Ergebnisse nach. Wenn alle zur Beobachtung gelangenden Fälle ohne Rücksicht auf die Schwere der Erkrankung und die seit dem Beginn verflossene Zeit

mit einem sehr kräftigen B. behandelt wurden, konnten keine zweifelsfreien therapeutischen Resultate erzielt werden. Von 27 Kranken wurden 7 nur mit Phagen behandelt, die anderen erhielten daneben noch die übliche Behandlung. Von den 27 Fällen starben 24, und von den Geheilten hatte nur einer Phagen erhalten. Bei sorgfältiger Auslese der Fälle, d. h. wenn nur solche Patienten behandelt wurden, die erst 7 Stunden nach Krankheitsbeginn zur Aufnahme kamen, war allerdings eine gewisse Wirksamkeit der Phagenmedikation nicht ganz zu verkennen, aber ein sicherer Schluß auf gute oder schlechte Wirkung der Behandlung ließ sich nicht ziehen. Der Verfasser hält eine Bakteriophagentherapie nur dann für aussichtsreich, wenn sie vor Auftreten organischer Schädigungen im Intestinum zur Anwendung kommt, die am häufigsten die direkte Todesursache darstellen. Eine solche Frühbehandlung dürfte nach SOUCHARD jedoch nur in den seltensten Fällen möglich sein, so daß eine solche Wirkung des B. keinen entscheidenden therapeutischen Fortschritt darstellen würde.

ASHESHOV, der eine außerordentlich große Erfahrung in der Bakteriophagenherstellung und -behandlung besitzt, konnte demgegenüber in Zusammenarbeit mit KHAN und LAHIRI (1931) bei ganz schweren Cholerafällen ausgezeichnete Erfolge erzielen. Das gilt sowohl für die Zuführung des Phagen per os, wie intravenös. Bei der Behandlung ist als wichtig zu beachten, daß keine Antiseptica innerlich gegeben werden dürfen, um die Vermehrung der B. nicht zu hemmen.

In einer umfangreichen Arbeit berichteten MORISON, RICE und CHOUDHURY (1934) über ihre Erfahrungen, der wegen der bemerkenswerten Gründlichkeit, mit denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, eine erhebliche Bedeutung zukommt. In Nowgong, einem rund 3900 Quadratmeilen großen Gebiet mit 562581 Menschen wurde seit dem Jahre 1929 eine großzügige Choleraepidemiologie durchgeführt, indem alle Fälle mit Durchfall, Ruhr und Choleraverdacht in den Dörfern durch die Dorfbewohner selbst mit einem Dysenterie-Cholera-Bakteriophagen behandelt wurden. In den Jahren 1906—1919 betrug die durchschnittliche Choleraersterblichkeit 122 auf 1000 Einwohner. Zwischen den Jahren 1919 und 1929 hatte das Gebiet noch eine dreijährige Choleraersterblichkeit von 39,2 auf 10000, doch traten die Epidemien noch mit großer Regelmäßigkeit auf. Das Sinken der Sterblichkeit von 1920 ab ist auf die Impfung der nach Assam zuwandernden Teepflanzungsarbeiter von diesem Zeitpunkt ab zurückzuführen, sowie auf eine Impfung in den Dörfern selbst. Seit der Austeilung der Phagen in den Dörfern am Kalangfluß ist bis zur Abfassung des Berichtes überhaupt keine Epidemie mehr aufgetreten, und die dreijährige Sterblichkeit an der Cholera betrug nur 2,23 auf 10000. Daß diese Wirkung auf die B. zurückzuführen ist, zeigen die Ergebnisse in den Kontrollbezirken von Habiganj im Surmatal, wo ein Nachlassen der Cholera in den letzten 3½ Jahren nicht zu erkennen war.

Während zweier Choleraepidemien in Sibsagar und Darrang mit 1007 Fällen wurden 364 Personen mit B. behandelt. Bei ihnen betrug die Letalität nur etwa 50% der unbehandelten Fälle, wie obenstehende Aufstellung zeigt.

	Unbehandelte in %	Phagbehandelte in %
Sibsagar . . .	42,5	22,0
Darrang . . .	78,1	44,4

Die Behandlung erfolgte unter den primitivsten dörflichen Verhältnissen und die einmalige Dosis betrug meist nur 2,0 ccm. Die Vergleiche wurden in hinsichtlich Alter, Geschlecht und Kaste gleichartigen Gruppen angestellt. D'HERELLES Ansichten über das Schwinden einer Epidemie durch natürliche Weiterverbreitung der Phagen schien in einem Fall bestätigt zu werden. Denn in einer Epidemie, bei der die Verhältnisse eine natürliche Verbreitung der Phagen gewährleisteten, sank die Sterblichkeit der unbehandelten Fälle von Woche zu Woche. Bei einer anderen Epidemie, bei der die Umstände ungünstiger lagen, blieb die Sterblichkeit ständig auf gleicher Höhe.

Bei dem erwähnten Epidemieausbruch in den Teegartenbezirken von Sibsagar und Darrang zeigte es sich, daß in einem Hause weniger Erkrankungen auftreten, wenn der erste Fall rechtzeitig mit B. behandelt wurde. Diese Verminderung der nachfolgenden Fälle in einem Hause geht bis zu 69%. Die Zahl der Infektionen betrug in Familien bei

	Cholerafälle	gefährdete Familienmitglieder
unbehandelten Kranken	238	2109
phagenbehandelten Kranken	19	541

Das ist eine Wahrnehmung von höchster Bedeutung, die es verdient, weiter verfolgt zu werden.

BOULNOIS (1936) berichtete über Erfahrungen, die mit dem B. in Tschandarnagar, einer französischen Enklave in Bengalen, anlässlich einer Choleraepidemie gemacht wurden. In der ersten Phase der Epidemie betrug die Sterblichkeit ohne Behandlung mit dem B. und mit dem hypertonischen Serum 65%. In der zweiten Phase ging diese bei ausschließlicher Behandlung mit Phagen auf 26,3%, bei Anwendung von Phagen unter gleichzeitiger Verwendung des hypertonischen Serums und des Adrenalins auf 19% herunter. In Übereinstimmung mit den von den Engländern in Sibsagar und Darrang gemachten Beobachtungen konnte festgestellt werden, daß der B. bei sehr frühzeitiger Anwendung die Ansteckungsmöglichkeit auf ein Drittel der üblichen Zahlen herabsetzt. Es braucht nicht betont zu werden, welcher Wert einer solchen Tatsache zukommen würde, wenn sie sich in Zukunft auch anderenorts bestätigt.

Nach einer Veröffentlichung von PASRICHA, DE MONTE und O'FLYNN (1936) wurden von den im Jahre 1935 in das CAMPBELL-Hospital in Kalkutta eingelieferten Cholerakranken (1369 Fälle) die eine Hälfte (684) neben der üblichen Therapie mit frisch hergestellten Cholera-Phagen behandelt. Als Vergleichsmittel für beide Behandlungsformen wurde die Letalität der beiden Gruppen herangezogen. Dabei hatte die Phagtherapie einen deutlichen Einfluß auf die Verminderung der Todesfälle bei derjenigen Patientengruppe, bei denen im Stuhl bakteriologisch Cholera-Vibrien nachgewiesen werden konnten. Um mehr als die Hälfte war die Todeszahl bei solchen Fällen herabgesetzt, die agglutinierbare Vibrien aufwiesen. Die lediglich klinisch als Cholera angesprochenen Fälle zeigten auffallenderweise keine Beeinflussung durch die Phagtherapie. Ganz allgemein konnte bei den mit Phagen behandelten Kranken eine sehr viel geringere Neigung zur Urämie festgestellt werden.

Von einem erheblichen Interesse ist die Entscheidung der Frage, ob der Phagenbehandlung im Vergleich zu anderen Maßnahmen eine bessere Wirkung zuzuschreiben ist. SEIFFERT (1936) berichtet über Versuche, die hierüber in Südarcoort angestellt wurden. Die Zahl der beobachteten Kranken ist nicht groß, aber der Versuch soll trotzdem angeführt werden. Unter 90 mit Phagen oder ätherischen Ölen behandelten Kranken betrug die Sterblichkeit:

mit Phagenbehandlung	11,1 %
mit Ölbehandlung	30,5 %

Ein gleicher Versuch in Nordarcoort, über den RAJA (1934) berichtete, gab keine brauchbaren Ergebnisse, weil die Zahl der Behandelten noch geringer war:

	Erkrankungen	Tote	Letalität
Mit Bakteriophagenbehandlung	17	1	5,9
Behandlung mit Prodiarrhoea-Mixtur	14	1	7,1

Bessere Vergleichsmöglichkeiten über die Wirkung von Phagen, ätherischen Ölen und Schutzimpfung bieten die Untersuchungen von MORISON und Mitarbeitern (1934), die im Jahre 1933 in Silchar und Hailakandi durchgeführt wurden.

Diese Distrikte bilden zwei parallel zueinander laufende und angrenzende Täler, deren Bewohner sich in Kaste, Wohn- und Lebensweise weitgehend gleichen. Silchar hat 386 695 und Hailakandi 150 992 Einwohner. Im September des Jahres 1933 brach in diesen Gebieten eine Choleraepidemie aus und hatte in der zweiten Oktoberwoche in beiden Distrikten eine weite Verbreitung gefunden. In beiden Tälern beschränkte sich die Cholera auf die an den Flußufern liegenden Dörfer. In Hailakandi (etwa 67 000 Einwohner in infizierten Dörfern) sollten alle Fälle mit B., in Silchar (110 000 gefährdete Einwohner) mit Vaccine und ätherischen Ölen behandelt werden. In letzterem Gebiet wurde die Behandlung vom Beginn der Epidemie ab angewendet und am 8. Oktober 1933 wurden 8000 Impfungen durchgeführt. Innerhalb von 4 Wochen führte ein Stab von 40 Assistenten insgesamt 98 827 Impfungen durch.

In Hailakandi wurden am 22. Oktober an 316 Dörfer B. verteilt, doch wurden in geringem Umfang schon am 17. Oktober die ersten Phagenmengen ausgegeben. Da aber vorher in Cachar B. noch nicht zur Verwendung gekommen waren und ein gewisses Mißtrauen gegen diese neue Behandlungsmethode bestand, wurden Wünsche auf Impfung erfüllt; auch wurde in einigen Fällen Öl gegeben. Auf der anderen Seite kamen aber auch in Silchar B. zur Verteilung, worauf aber bei der Schlußbeurteilung im einzelnen Rücksicht genommen und so eine Verschleierung der Ergebnisse vermieden wurde.

Die Phagenbehandlung begann in Hailakandi als der Anstieg der Epidemie am stärksten war, wie aus der graphischen Darstellung hervorgeht, also zwischen dem 17. und 22. Oktober, und die Zahlen beweisen, daß die Mortalität vor und nach diesem Datum im Vergleich zu Silchar günstig beeinflußt wurde.

	Vor 17. 10. 33			Nach 17. 10. 33		
	Kranke	Tote	Letalität in %	Kranke	Tote	Letalität in %
Silchar	787	454	57,7	701	334	49,1
Hailakandi	224	124	55,4	711	170	23,9

Die Sterblichkeit der unbehandelten Fälle war in beiden Gebieten ungefähr gleich. Sie betrug in Silchar 68,5% für 804 Fälle und in Hailakandi für 154 Fälle

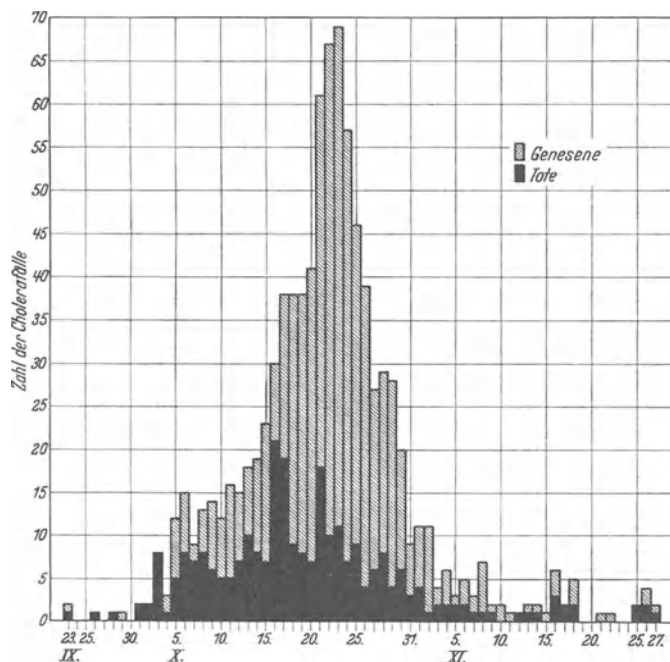


Abb. 3. Verhältnis der Gestorbenen und Genesenen in Hailakandi während der Choleraepidemie 1933.

77,9%. Die Epidemie trat in beiden Gebieten also in gleicher Schwere auf und es erscheint erlaubt, die niedere Letalität in Hailakandi der Phagenwirkung zuzuschreiben. Folgende Aufstellung gibt ein Bild über die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsformen:

Behandlungsmethode	Erkrankungen		Todesfälle		Letalität in %		Mittlere Letalität für Silchar und Hailakandi zusammen in %
	Silchar	Hailakandi	Silchar	Hailakandi	Silchar	Hailakandi	
Keine Behandlung	804	154	551	120	68,5	77,9	70,04
Nur Vaccine	67	2	37	—	58,2	—	57,9
Nur ätherische Öle	481	51	176	24	36,6	47,1	37,6
Phagen innerhalb 48 Std.	24	617	5	131	20,8	21,2	21,2
Vaccine und Phagen	8	56	0	12	21,4	—	18,7

Aus der Aufstellung geht hervor, daß die Phagenbehandlung nicht nur eine unbestreitbar große Letalitätsenkung hervorzubringen in der Lage ist, sondern

sich auch den übrigen Behandlungsmethoden wie Schutzimpfung und ätherischen Ölen gegenüber als überlegen erwiesen hat.

Noch bessere Ergebnisse mit der Phagbehandlung lassen sich erzielen, wenn diese möglichst früh einsetzt. Unter 482 Krankheitsfällen, die innerhalb der ersten 24 Stunden zur Behandlung kamen, ereigneten sich 46 Todesfälle, was eine Letalität von 9,5% ausmacht. Dieses Ergebnis ist um so höher einzuschätzen, als die Behandlung der Kranken in dörflichen Verhältnissen ohne Pflegepersonal und unter ungünstigsten Umständen erfolgte. Das wird um so klarer, wenn man Resultate heranzieht, die ROGERS in seinem Hospital in

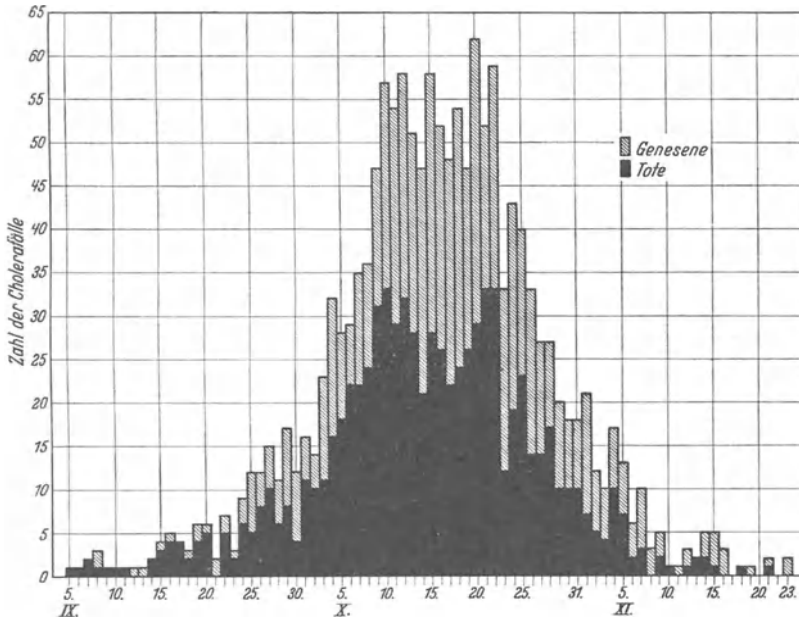


Abb. 4. Zahlenverhältnis der Gestorbenen und Genesenen in Silchar während der Choleraepidemie 1933.

Kalkutta mit anderen Mitteln erreichen konnte. Er behandelte 1003 Fälle mit hypertotonischer Kochsalzlösung und Kaliumpermanganat, wobei die Letalität 25% betrug. Eine kleine Reihe von 100 Kranken erhielt zusätzlich Atropin. Bei diesen betrug die Sterblichkeit 11%. MORISON'S Resultate unter dörflichen Verhältnissen lassen sich also den besten bisher im Krankenhaus erreichten Ergebnissen an die Seite stellen.

Bei vorsichtiger Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse darf man wohl sagen, daß dem B. zumindest ein Platz neben den besten bisher bekannten und geübten Methoden der Choleraepidemiologie und -behandlung zukommt. Wenn die weiteren Berichte ähnlich günstig lauten, wie einige der oben angeführten, dann rückt er sogar an die erste Stelle solcher Therapeutica. Die Phagenbehandlung der Cholera ist mit keinem Risiko für den Kranken verbunden, außerdem läßt sie sich auch unter ungünstigen äußeren Umständen leicht anwenden. Die Phagenanwendung macht natürlich nicht die üblichen allgemein sanitären Maßnahmen, wie Bereitstellung eines einwandfreien Trinkwassers, Wohnungs-

hygiene usw. überflüssig, auch dürfte die Schutzimpfung in absehbarer Zeit nichts von ihrem Wert in der Choleraephyllaxe einbüßen; aber es ist wohl nicht übertrieben, bei der Behandlung akuter Cholerafälle für die Zukunft viel von den B. zu erhoffen. MORISON, der über ausgedehnte eigene Erfahrungen verfügt, hält schon heute die Gabe von Phagen in Verbindung mit hypertotonischer Salzlösung für *die* Maßnahme, um schwere Fälle über das Kollapsstadium hinwegzubringen.

3. Die Behandlung der Pest mit Bakteriophagen.

Die Berichte über die bisherigen Behandlungsversuche der Pest mit Phagen lauten recht widerspruchsvoll. Zudem sind die Untersuchungen auch nicht zahlreich, so daß auch ein vorläufiges Urteil nur schwer gewonnen werden kann.

VILLAZON (1923a) war offenbar einer der ersten, der die therapeutische Wirksamkeit des B. in Tierversuchen studierte. Er impfte zwei Ratten, eine mit Pestbacillen und B. und die andere nur mit Bacillen. Beide Tiere starben zwar nach drei Tagen, aber bei der Autopsie konnten bei der zusätzlich mit Phagen behandelten Ratte weniger stark ausgebildete krankhafte Organveränderungen und eine geringere Zahl von Erregern gefunden werden als bei dem Vergleichstier.

Daraufhin wiederholte er seinen Versuch (1923b) an drei weißen Ratten und drei Meerschweinchen. Zwei Ratten erhielten Pestbacillen und Phagen, während die dritte nur Bacillen erhielt. Alle drei Ratten starben wiederum, aber bei der Untersuchung der toten Tiere konnten bei den zwei phagenbehandelten keine Bacillen gefunden werden. Auch von den drei Meerschweinchen wurden wieder zwei Bacillen und Phagen, dem dritten aber lediglich Pestbacillen einverleibt. Eines der mit Phagen behandelten Meerschweinchen blieb am Leben, das andere starb; bei der mikroskopischen Untersuchung konnten jedoch nur wenige Pestbacillen gefunden werden, während das Kontrolltier zahlreiche Pesterreger aufwies. Aus diesen Ergebnissen schloß er, daß die Pestbacillen durch die lytische Wirkung des B. zerstört worden waren, und nur auf Grund ihrer Endotoxine der eine Todesfall hervorgerufen worden war. Er folgerte hieraus die Möglichkeit eines Gebrauches des B. zur Pestbehandlung. DOORENBOS (1926) stellte fest, daß die Wirkung des B. wesentlich von seiner Anwendungsart mitbestimmt wird. Er führte seine Versuche an Ratten mit einem von D'HERELLE bezogenen hochvirulenten Pestphagen durch. 8 Ratten wurden mit 0,1 ccm einer von an Pest gestorbenen Ratten erhaltenen Leberemulsion geimpft. 4 dieser Tiere wurden nur mit Brot gefüttert; sie starben nach 3—4 Tagen und ihre Organe zeigten typische Pestveränderungen. Die anderen 4 wurden mit bakteriophagengetränktem Brot (1,0 ccm) gefüttert; eine Ratte aus dieser Gruppe blieb am Leben, während der Rest der Tiere nach 3—7 Tagen starb. Eine Untersuchung ihrer Organe zeigte aber, daß bei ihnen die Infektion weniger schwer gewesen war, und in einem Fall blieb die aus den Organen hergestellte Kultur steril. Bessere Ergebnisse wurden bei subcutaner Zuführung des B. erreicht, wie folgender Versuch zeigt: 2,0 ccm des frisch bereiteten Lysins wurde subcutan an vier Ratten injiziert, die 0,1 ccm einer Bouillonkultur des B. pestis erhalten hatten. Vier andere erhielten nur 0,01—0,1 ccm dieser Pestkultur ohne Phagen. Die ersten blieben alle am Leben, während die letzteren nach 3—4 Tagen starben.

FLU (1929) machte therapeutische Versuche mit einem nicht voll virulenten Peststamm, nach dessen Einverleibung nicht in allen Fällen Tod der Versuchstiere eintrat. Da die mit einer so wenig virulenten Pestkultur gespritzten Tiere große Aussicht hatten, spontan zu genesen, waren die Bedingungen zum Gelingen der therapeutischen Versuche denkbar günstig. Er spritzte Meerschweinchen mit $\frac{1}{100}$ Öse der 24stündigen Pestkultur subcutan. Ein Teil der Tiere erhielt unmittelbar danach 1,0 ccm B., ein anderer Teil 24 Stunden später, wieder andere 48 Stunden nach der Infektion und die letzten 72 Stunden danach die gleiche Phagenmenge subcutan. Eine gleichgroße Zahl von Tieren wurde direkt nach der Infektion und später täglich mit 1,0 ccm B. subcutan behandelt.

Die Bakteriophagenbehandlung war mit Ausnahme von 2 Tieren, die am Leben blieben, nicht in der Lage, den Tod der Tiere zu verhindern, doch blieben einige der mit Phagen behandelten Tiere länger am Leben als die Kontrollen. Wenn jedoch in Betracht gezogen wird, daß auch ein Kontrolltier die Infektion überlebte und ein Parallelgehen zwischen der Intensität der Behandlung und der längeren Lebensdauer der Versuchstiere nicht festzustellen war, dann ist es schwer, aus diesen Ergebnissen einen Behandlungserfolg abzuleiten. FLU kam auch zum Schluß, daß die Behandlung zwar unschädlich, von einem Erfolg jedoch nichts zu merken sei.

Immunisierungsversuche bei weißen Ratten per os nach der von DOORENBOS angegebenen Methode ergaben ebenfalls eine um wenige Tage verlängerte Krankheitsdauer, aber auch diese Tiere starben sämtlich an akuter Pest.

Über negative Tierversuche berichtete auch COMPTON (1930). Der von ihm verwendete Phage war von D'HERELLE zur Verfügung gestellt worden, besaß aber gegen die verwendete Pestkultur keine maximale Virulenz. Eine Klärung der Bouillonkultur trat nicht, wie von D'HERELLE gefordert, schon in 4—5 Stunden, sondern erst in 24—36 Stunden ein. Mit diesem Phagen stellte er seine Untersuchungen an. 6 erwachsene Mäuse im Durchschnittsgewicht von 30 g wurden subcutan mit 0,1 bis 0,2 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur des *B. pestis* injiziert. Jedes Tier erhielt dann der Reihe nach 1, 2, 3, 24, 48 und noch einmal 48 Stunden später 0,5 bis 1,0 ccm des Anti-Pestphagen intramuskulär. Alle Tiere kamen in 2—3 Tagen mit typischen Anzeichen einer experimentellen Pest zu Tode. Hieraus entnahm er im Gegensatz zu seinen Voruntersuchern, daß die subcutane oder intramuskuläre Injektion des spezifischen Phagen keinen heilenden Einfluß bei der experimentell hervorgerufenen Pest ausübt.

Später (1930 b) gelang es ihm jedoch, durch subcutane Impfung mit einem spezifischen Pestphagen deutliche prophylaktische Erfolge zu gewinnen. Eine dreimalige subcutane Impfung erzeugte eine bessere Wirkung als eine nur zweimalige Injektion. Das Verhältnis der vollkommen immunisierten Tiere betrug bei beiden Verfahren 67 : 40. Ein mit Formalin vorbehandelter Bakteriophagenimpfstoff hatte noch bessere Ergebnisse, indem 80% der Tiere geschützt waren.

Völlig wertlos fanden NAIDU und AVARI (1932) den Phagen bei der Behandlung der Pest. Ihre Ansicht stützt sich vorwiegend auf Tierexperimente. Über ihre Erfahrungen beim Menschen soll später berichtet werden. Für das geeignetste Versuchstier beim Studium der Pest halten sie das Kaninchen. Sie infizierten Kaninchen durch subcutane Injektionen mit 0,003 mg einer Milz-emulsion von einer an akuter Pest gestorbenen Ratte. Da bei dieser Dosis die Letalität der Versuchstiere bis 100% betrug, bei einer natürlichen Infektion

aber nur eine solche von etwa 70% erreicht wird, wurde später nur $1/1000$ bis $1/10000$ der ursprünglichen Dosis verwendet. Der Phage wurde intravenös in verschiedenen Zeitabständen nach der Infektion gegeben. Es konnte jedoch weder bei Variierung der einverleibten Phagenmenge, noch bei öfterer Wiederholung der Injektion irgendein Einfluß auf den Krankheitsverlauf oder auf die Todesfälle beobachtet werden. Die Anwendung von Serum zusammen mit dem Phagen ergab nicht nur keine besseren Ergebnisse, sondern im Gegenteil einen geringeren Wert, als das Serum allein (s. nebenstehende Aufstellung).

Behandlungsart	Letalität in %
Nur Serum	25
Serum + Phagen	50
Keine Behandlung	100

Es muß hervorgehoben werden, daß der verwendete Phage sich *in vitro* als außerordentlich virulent erwiesen hatte, indem er eine 24stündige Pest-Bouillonkultur in zwei Stunden zur Lyse brachte.

In die Reihe der Tierversuche mit Pestphagen gehören auch die Versuche zur Erzeugung einer Immunität mit Hilfe von Extrakten, die aus Pestbakterien mittels *B.* hergestellt werden. FLU (1929b) stellte solche Extrakte aus maximal virulenten Pestbakterien und aus maximal aktiven homologen *B.*, die innerhalb von 5—6 Stunden völlige Lysis hervorriefen, her. Hiermit injizierte er weiße Ratten subcutan dreimal mit Zwischenpausen von 4—5 Tagen. Die Dosis betrug 0,5, 1,0 und 1,5 ccm. Lokale oder andere Reaktionen ließen sich hiernach, im Gegensatz zu früheren Versuchen mit wäßrigen Extrakten aus Pestbacillen, bei den geimpften Tieren nicht feststellen. Etwa 21 Tage nach der Impfung erfolgte die Untersuchung auf Immunität durch Einspritzen einer für Ratten vierzigfach tödlichen Pestbacillenmenge. Von den 30 vorbehandelten Tieren starben 2, von den Kontrolltieren alle 30 an akuter Pest. Bei einer zweiten Versuchsreihe starben von 27 geimpften Ratten 3, von 20 nicht vorher mit Extrakten behandelten Tieren alle. Wurde die Infektionsdosis jedoch auf die 400fach tödliche Menge erhöht, dann blieben von 25 geschützten Ratten nur 6 am Leben, während

	Überlebende bei 40facher Dosis letalis in %	Überlebende bei 400facher Dosis letalis in %
Geschützte Tiere	95	26,3
Kontrollen	0	0

die Kontrollen ohne Ausnahme starben.

Gleiche Versuche an Meerschweinchen ergaben nicht so günstige Ergebnisse, woraus zu entnehmen war, daß nicht bei allen Lebewesen gleich gute Resultate zu erwarten sind.

Da aber der Mensch für Pest sehr viel weniger empfänglich zu sein scheint als die Meerschweinchen, besteht die Aussicht, daß dieser sich vielleicht ebensogut wie die Ratte gegen die Infektion wird immunisieren lassen. Der Impfstoff enthält keine lebenden Erreger, und auch bei den Versuchstieren traten keine Reaktionen nach subcutaner Injektion auf, so daß ein Versuch beim Menschen ohne große Bedenken gewagt werden könnte.

Die Wirkung dieser Lysate kann, wie FLU hervorhebt, nicht auf ihren Gehalt an *B.* bezogen werden; vielmehr scheint das Bakterienprotein beim Vorgang der Bakteriophagie zu einer Substanz verändert zu werden, die antigene Eigenschaften enthält, die von denen des ursprünglichen Bakterienproteins abweichen. Dieses veränderte Protein scheint seine reaktionserregenden Eigenschaften zum größten Teil verloren, seine immunisierenden Qualitäten aber erhalten zu haben.

Bei der Behandlung der menschlichen Pest war D'HERELLE (1925) wiederum der erste, der mit seinen Experimenten den Anreiz zu weiteren Behandlungsversuchen gab. Er injizierte den B. bei vier schweren Drüsenpestkranken ohne jede andere Behandlung direkt in die Bubonen. In drei Fällen, in denen die Bakteriophagenkultur 24 Stunden nach Auftreten des Bubo injiziert worden war, sah er schon nach einigen Stunden rasche Besserung des Zustandes. Im vierten Fall, in dem erst am dritten Krankheitstage injiziert wurde, trat eine sichtbare Besserung erst nach der zweiten Injektion ein. Die Schmerzhaftigkeit des Bubos ließ nach 16 Stunden nach, lokale oder allgemeine Reaktionen traten nicht auf. D'HERELLE empfahl für Fälle von septicämischer oder Lungenpest, wo keine Bubonen auftreten, intravenöse Injektionen. Bei der absoluten Unschädlichkeit des Mittels riet er auch in zweifelhaften Fällen zu Injektionen von 1—2 ccm.

Die Wirksamkeit des B. auch bei Lungenpest zu erproben, hatte kurze Zeit später GIRARD (1930) in Tananarive Gelegenheit. Zwei Frauen, eine Krankenschwester und eine Arztfrau aus der Umgebung von an Lungenpest Gestorbenen, erkrankten am vierten Tage der Isolierbeobachtung mit den Anzeichen einer beginnenden Lungenpest, worauf sie sofort je 2,0 ccm Pestphage beiderseits ins Lungengewebe erhielten. Am folgenden Tage waren die Symptome fast unverändert mit Temperaturen von 40 bzw. 38,5°. Wiederum wurden 1,0 ccm Pestphage beiderseits intrapulmonal gegeben. Am 2. Tage stellte sich unter Entfieberung auf 36,6 bzw. 36,5° starke subjektive und klinische Besserung ein. Nach weiteren 4 Tagen, also am 11. Tage der Isolierung, starb die Krankenschwester innerhalb von 24 Stunden an typischer akuter Lungenpest, während die andere Frau endgültig geheilt blieb. Der Krankenwärter, der die Gestorbene gepflegt hatte, erkrankte einen Tag nach ihrem Tode ebenfalls unter den typischen Erscheinungen der Lungenpest. Er erhielt sofort in beide Lungen Injektionen mit dem B. Am vierten Krankheitstage wurde die Injektion wiederholt, doch befand der Patient sich in einem so schweren Zustand, daß diese ganz aussichtslos erschien. Aber auch er wurde geheilt. In 10 anderen Fällen von Lungen- und 2 Fällen von Drüsenpest verlief die Phagtherapie allerdings völlig erfolglos, was die Untersucher jedoch auf eine geringere Wirksamkeit des verwendeten B. — er hatte seine Virulenz *in vitro* fast völlig verloren —, oder auf die Ausbildung phagenresistenter Pestbacillen glauben zurückführen zu können.

Über umfangreiche Versuche berichteten COVY und Mitarbeiter (1930, 1932). Es wurde festgestellt, daß die Pestphagen vielfach eine erhebliche Spezifität für bestimmte Pestbakterienstämme aufweisen und nur schwer durch Passagenverstärkung an andere Peststämme anzupassen sind. Der Pestphage wirkt also nur auf Bacillen, auf die er eingestellt ist. Diese Neigung der untersuchten Pestphagen zur Stammspezifität, die auch ein zunächst polyvalenter artspezifischer Phage durch Passagenfortzucht mit einem Pestbakterienstamm erlangen kann, soll die unterschiedlichen Erfolge der Phagentherapie bei der menschlichen Pest erklären. Die Kultivierung eines Phagen kann dessen lytische Kraft gegen einen bestimmten Bacillenstamm steigern, bei gleichzeitiger Einbuße der Phagenwirkung gegen andere, früher von ihm lysierte Stämme. Es müssen also nicht nur hochvirulente, sondern auch polyvalente Mischphagen benutzt werden.

Da in jedem Krankheitsfall vor der Phagbehandlung sich nicht schnell genug die besonderen Erregerrassen ermitteln lassen und durch derartige Vorarbeiten

kostbare Zeit für die Behandlung verlorengeht, sind für die Pestbehandlung polyvalente Pestphagen mit großer Wirkungsbreite bereitzuhalten. Am besten bewährte sich die Adaptation je eines vorhandenen Phagen an eine bestimmte Erregerasse und dann Mischung der getrennt angepaßten Filtrate. Während unter 173 phagbehandelten Patienten mit einem monovalenten Phagen nur 20%, mit einem bivalenten schon 50% geheilt werden konnten, stieg der Heilungsprozentsatz auf 68% bei Verwendung eines polyvalenten Pestphagen.

Durch Injektion des Phagen soll es möglich sein, den Organismus unter Umständen sogar schon nach der ersten Injektion völlig zu sterilisieren. Auch nach PONS (1932) verbreitet sich ein subcutan eingespritzter Pestphage beim Kranken sehr schnell im ganzen Organismus und bewirkt innerhalb 24 Stunden eine oft völlige Auflösung der vorhandenen Pestbakterien. Der Phage konnte 30 Stunden p. i. in den Bubonen und im Blute in höherer Konzentration als beim Gesunden nachgewiesen werden; was mit COUVYs Angaben übereinstimmt, der den B. nach drei Tagen aus den Pestbubonen verschwinden sah. Injektion des Phagen bewirkte bei Pestinfizierten eine nachweisbare Lyse der Pestbacillen, so daß deren Züchtung aus Blut oder Bubonensaft nicht mehr gelang. Allerdings kann der Drüseneiter noch Bacillen enthalten.

Die von COUVY und Mitarbeitern erzielten Behandlungserfolge waren zum Teil recht gut. In ganz schweren Pestfällen wurden, nachdem die schlechten Erfahrungen mit Serum zu anderen Versuchen aufforderten, der Phage subcutan und intravenös verabfolgt. Bei 21 im Eingeborenenhospital zu Dakar im Jahre 1929 derart behandelten Schwerkranken waren die Ergebnisse im ganzen besser als die mit Serum in der Gruppe mittelschwerer Pestfälle erzielten. Von den 21 sehr schweren Fällen konnten mit der Phagenbehandlung 15 geheilt werden, darunter 2 septicämische und ein Fall von primärer Lungenpest. Die Untersucher sahen hierin eine Bestätigung der von d'HERELLE herausgegebenen Berichte.

Von den im Jahre 1931 in das Hospital aufgenommenen 245 Pestkranken starben 72 Schwerkranken bereits innerhalb 24 Stunden, so daß 173 als phagbehandelte zu bewerten sind. Von diesen starben 54 Kranke (31%), doch befinden sich hierbei 4 moribund eingelieferte und 8 nicht an ihrer Pestinfektion verstorbene, so daß von 161 Phagbehandelten 42 starben, was 26,5% ausmachen würde. Unter den Geheilten finden sich 5 Fälle von Pestsepticämie und 6 mit Halsbubonen, sowie 8 in schwerem moribunden Zustand Eingelieferte.

Unter Abzug der Frühgestorbenen betrug die Letalität der Serumbehandelten in den Jahren 1929 und 1930 51%, wogegen die 26,5% der Phagbehandelten einen sichtbaren Fortschritt darstellen. Besonders verhinderte die Phagbehandlung die so häufig gegen Ende der Erkrankung auftretende Pestpneumonie. Bei einer Reihe von Pneumonien, die trotz Phagenbehandlung auftraten, handelte es sich um reine Pneumokokkenpneumonien. Als besonders günstig stellte sich bei Bubonenpest die Wirkung nach Injektion direkt in den Bubo und subcutaner Injektion in die Umgebung heraus. Unerwünschte Reaktionen stellten sich hierbei nicht ein. Meist sinkt das Fieber nach der Phaginjektion rasch bis zur Norm ab.

Diese relativ guten Ergebnisse konnten von einer Reihe anderer Forscher überhaupt nicht oder nur teilweise bestätigt werden. FONQUERNIE (1932) behandelte im Lazarett von Tananarive 4 Fälle von Lungenpest und einen

Fall von Bubonenpest. Bei keinem der 4 Fälle konnte der Tod verhindert werden, lediglich beim Bubonenpestkranken ließ sich eine vorübergehende Besserung am 2. bis 4. Krankheitstage feststellen, was vielleicht auf die Wirkung des B. zurückgeführt werden konnte. Die Behandlung begann relativ früh, nämlich 4, 7 und 8 Stunden nach Krankheitsbeginn bei den Lungenpestfällen und nach 10 Stunden beim Kranken mit Drüsenpest.

ROBIC (1933) fand die Bakteriophagenbehandlung bei 4 Lungenpestfällen völlig unwirksam. Es wurde weder der Verlauf der Erkrankung, noch die Virulenz der Bakterien irgendwie beeinflußt. Entgegen den Beobachtungen von PONS fand er nach dem Tode den Pestbacillus in den Organen der Gestorbenen. In vitro bewirkte der von COUVY aus dem Institut Pasteur bezogene Phage eine Lyse sämtlicher von den Kranken isolierter Pestbacillen. Bei der Behandlung der Bubonenpest wurden von 5 Fällen 2 geheilt, doch ließ sich hier nicht sicher nachweisen, daß es sich wirklich um eine Wirkung des B. handelte; denn bei dem einen Fall war zusätzlich Serum zur Anwendung gekommen, während es sich bei dem anderen Fall um eine sehr gutartige Form der Infektion handelte. Die aus dem mit Serum und Phagen behandelten Fälle isolierten Pestbacillen erwiesen sich als außerordentlich schwach virulent.

Über sehr schlechte Erfahrungen berichteten auch NAIDU und AVARI (1932), deren erste Behandlungsversuche auf das Jahr 1926 zurückgingen. Die von D'HERELLE kurz vorher erzielten guten Erfolge bei der Behandlung von vier Bubonenpestkranken bewog die indische Regierung, solche Versuche auch in Indien anzustellen. Mit einem von D'HERELLE zur Verfügung gestellten Phagen wurden 103 Fälle behandelt, während 97 Fälle als Kontrollen dienten. Die Untersucher konnten sich indessen von einem günstigen Einfluß dieser Behandlungsart nicht überzeugen. In keiner Art von Pestfällen, ob es sich nun um eine leichte oder schwere Pestsepticämie oder um eine reine Bubonenpest handelte, ließ sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes oder der Letalität erkennen.

Während diese Versuche noch im Gange waren, kam D'HERELLE selbst aus Alexandrien nach Bombay herüber, um an Ort und Stelle Untersuchungen anzustellen. Aus den Exkrementen einer in der Stadt gefangenen Ratte gelang es ihm, einen sehr wirksamen B. zu isolieren, der eine Bouillonkultur in etwa 8 Stunden zur Lyse brachte. Aber auch mit diesem Phagen ließ sich im Tierversuch kein therapeutischer Erfolg erzielen. D'HERELLE erklärte diese Tatsache damit, daß die in Indien verbreiteten Peststämme außergewöhnlich virulent zu sein schienen. Die Versuche mußten jedenfalls als ergebnislos abgebrochen werden.

Diese wurden im Jahre 1929 noch einmal aufgenommen, nachdem es C. R. AVARI gelungen war, einen äußerst virulenten B. aufzufinden, der in zwei Stunden eine komplette Lyse der Bouillonkultur herbeiführte. Über die hiermit angestellten Tierversuche wurde schon berichtet. Darüber hinaus wurden im Maratha-Pesthospital zu Bombay in Zusammenarbeit mit Dr. PATEL 33 Patienten mit diesem Phagen behandelt. Jeder Patient erhielt den Phagen intravenös und zweimal täglich in den Bubo an zwei auf die Einlieferung folgenden Tagen. Die Phagodosis wurde vielfach variiert, um die günstigste Behandlungsmethode zu ermitteln, aber die Ergebnisse waren völlig unbefriedigend, denn alle 33 Patienten starben.

ADVIER (1933) behandelte in Dakar, nachdem er in Tierversuchen an weißen und grauen Mäusen, an weißen Ratten und Meerschweinchen keine prophylaktische oder therapeutische Wirkung gegenüber einer experimentellen Pestinfektion erkennen konnte, 49 menschliche Pestfälle mit B. Von 14 Lungenpestkranken konnte keiner, von 35 Bubonenpestkranken dagegen 20 geheilt werden. Ein endgültiges Urteil über den Wert der Phagentherapie leitete ADVIER aus diesen Ergebnissen nicht ab.

PONS (1932) benutzte zu therapeutischen Zwecken einen außerordentlich wirksamen Phagen, der in vier Stunden eine komplette Lyse einer Emulsion mit 500 Millionen Keimen pro Kubikzentimeter zustande brachte. Bei allen Pestkranken soll die Injektion dieses Phagen eine deutliche Lyse der Pestbacillen, wenn auch in geringerem Maße als im Reagensglas, hervorgerufen haben. Der Nachweis ließ sich dadurch führen, daß nach der Injektion weder aus dem Blute noch aus den Leistendrüssen eine Bacillenkultur zu erlangen war. Eine Temperatursteigerung wurde nicht beobachtet, zuweilen jedoch ein brücker Temperatursturz. Bei schweren septicämischen Fällen erhielt man nach der Injektion eine ausgesprochene Bradykardie, die durch eine Toxinbeeinflussung der lysierten Pestbakterien auf das Neuromyokard zurückgeführt wurde. In den meisten Fällen blieb der B. ohne deutliche therapeutische Wirkung und trotz Anwesenheit des Phagen im Organismus starben viele Patienten. Bei einer Anzahl Kranker trat ein Stillstand der Krankheit ein, doch war eine sichere Beurteilung der Heilwirkung nicht möglich, da auch Unbehandelte zu etwa 30% genasen, wobei gleichfalls plötzlicher Temperatursturz vorkam. Solange der Phage in Blut und Buboneneiter nachweisbar war, blieben Blut- und Eiterkulturen steril. Erhielt der Pestkranke dann während 48 Stunden keine weiteren Phagen mehr, so konnten in gut verlaufenden Fällen auch weiterhin die Pesterreger nicht mehr gefunden werden, während sie bei einigen Fällen mit schlechtem Ausgang wieder in Blut und Drüsen auftraten.

Stellt man noch einmal die Mißerfolge bei der Phagtherapie der Pest neben die berichteten Erfolge, so ergibt sich kein sehr überzeugendes Bild für diese Behandlungsform. Auf der anderen Seite verfügen wir noch über kein brauchbares Mittel, das eine aussichtsreiche Weiterentwicklung für die Zukunft verspricht. Die Serumbehandlung hat jedenfalls auch nicht die in sie gesetzten Hoffnungen erfüllt. Vielleicht lassen sich durch kombinierte Behandlung mit Serum und Phagen bessere Resultate erzielen. Die Tierversuche von NAIDU und AVARI scheinen dem zu widersprechen, aber es liegen auch andere Beobachtungen hierüber vor. So kann ESTRADE (1934) auf Grund seiner Behandlungsversuche der Bubonenpest auf Madagaskar zu der Ansicht, daß die kombinierte Behandlung mit Injektion des B. in den Bubo und Pestserum in großen Dosen intravenös zur Zeit die Methode der Wahl bei der Behandlung der Bubonenpest darstellt. Sollten seine Beobachtungen von anderer Seite Bestätigung finden, dann dürfen wir für die Zukunft doch vielleicht noch eine wirkungsvollere Bekämpfung dieser schweren Erkrankung erhoffen.

Bei der reinen Phagenbehandlung der Bubonenpest empfahl COVY folgende Methode: Je 2—3 ccm werden direkt in den Bubo und gleichzeitig in seine Umgebung subcutan gespritzt. Die gleiche Dosis folgt am 2. Tage, während am 3. Tage nur eine Subcutaninjektion erfolgt. Kommt es nach der Behandlung zu einem Rezidiv oder zur Ausbildung sekundärer Bubonen, so lassen sich

diese durch Injektionen mit einem anderen Pestbakteriophagen beeinflussen, der in gleicher Weise zur Anwendung kommt.

Bei septicämischer Pest wurde der B. in Dosen von 1—5 ccm intravenös gespritzt, erforderlichenfalls am 2. und 3. Tage wiederholt. Dabei ist eine sorgfältige Überwachung von Herz und Kreislauf notwendig, sowie unterstützende Anwendung der gebräuchlichen Herz- und Kreislaufmittel. Auf die Gefahren von seiten des freiwerdenden Bakterientoxins wurde schon hingewiesen.

4. Die Phagenbehandlung des Typhus.

Die Phagenbehandlung des Typhus hat mit zwei Aufgaben zu rechnen: Einmal die Behandlung der akuten Krankheitsfälle, zum zweiten aber die prophylaktische Bekämpfung der Dauerausscheider, die innerhalb der Bevölkerung immer wieder einmal den Ausgangspunkt für eine kleinere oder größere Epidemie bilden können. Nach den früheren fehlgeschlagenen Versuchen mit inneren Desinfektionsmitteln und den später versuchten drastischeren Maßnahmen, wie Exstirpation der Gallenblase, des Blinddarms oder der Niere war der Gedanke natürlich naheliegend, unter Anwendung der keimauflösenden Wirkung der B. eine Entkeimung der Bacillenträger durchzuführen. Leider haben sich aber auch hier die anfänglichen großen Hoffnungen nicht erfüllen können und zwar aus Gründen die im ersten Teil dieser Abhandlung schon dargelegt wurden. Über die Versuche in dieser Richtung soll zunächst berichtet werden.

Versuche zur Entkeimung von Dauerausscheidern durch Bakteriophagen.

DOERR und GRÜNINGER (1922) berichteten über ihre Versuche an Kaninchen, deren Gallenwege sie mit Colibakterien infizierten. Dann ließen sie einen Coliphagen einwirken, ohne jedoch eine entkeimende Wirkung wahrnehmen zu können. Weiterhin wurde festgestellt, daß nach Injektion einer bestimmten Menge Bacillen in die Venen des großen Kreislaufes weit seltener Dauerausscheider entstehen, als wenn man dieselbe Menge gleichzeitig mit einem relativ großen Quantum eines homologen Phagen einspritzt. Der Gedanke an eine prophylaktische Injektion von Typhusphagen beim Abdominaltyphus des Menschen zwecks Verhütung der Entstehung von Dauerausscheidern erschien den Untersuchern danach nicht aussichtsreich. Sie stellten jedoch nicht in Abrede, daß durch mehrmalige Phageninjektionen bei Dauerausscheidern, unter Erzielung einer hohen Bakteriophagenkonzentration im Blute, vielleicht doch noch Erfolge würden zu erringen sein.

Über ähnliche Versuche berichtete in neuerer Zeit GANDELLINI (1936). Durch intravenöse Injektion sowie durch direkte Einverleibung von Typhusbacillen in die Gallenblase gelang es, eine Reihe von Kaninchen zu Bacillenträgern zu machen. Diese wurden zum Teil einige Zeit nach der Infektion mit intravenösen Injektionen eines leistungsfähigen Typhusbakteriophagen behandelt. Während die nichtbehandelten Kontrolltiere kurze Zeit nach der Infektion an schwerer Intoxikation zugrunde gingen, zeigten die behandelten Tiere im allgemeinen einen besseren Allgemeinzustand, blieben länger am Leben und wiesen auch bei der Autopsie geringere pathologische Organveränderungen auf. Bei regelmäßig vorgenommenen Stuhluntersuchungen ließen sich indessen keine auffallenden

Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren erkennen. Nur bei zwei Versuchstieren waren im Stuhl keine Bakterien aufzufinden, und auch später bei der Sektion erwiesen sich Gallenblase und Darminhalt als bakterienfrei. Da aber auch bei Kontrolltieren ähnliche Zustände aufgefunden wurden, konnte ein Nutzen der Phagenbehandlung hieraus nicht gefolgert werden. Diese hatte sich offenbar mehr im Sinne einer Abschwächung des allgemeinen toxischen Zustandsbildes ausgewirkt, während der Sterilisierungsversuch der Bacillenträger keine nennenswerten Erfolge aufzuweisen hatte. Immerhin schlossen die Autoren einen möglichen Erfolg beim Menschen nicht aus.

Dieses Problem der Entkeimung menschlicher Dauerausscheider mittels Bakteriophagen hatte SONNENSCHNEIN (1926) schon auf dem 38. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin aufgerollt. Dabei hatte er sich jedoch mit vorwiegend theoretischen Feststellungen begnügen müssen, ohne mit greifbaren Erfolgen aufwarten zu können. Unter anderem berichtete er über den Versuch, einen langjährigen Paratyphus B-Bakterienausscheider zu entkeimen. Vor vier Jahren war diesem Patienten schon erfolglos die Gallenblase entfernt worden. Die im Stuhl nachweisbaren Paratyphus B-Keime erwiesen sich als sehr empfindlich gegenüber dem verwendeten Phagen; phagenfeste Keime konnten nicht festgestellt werden. Desgleichen war die Antiphagenreaktion im Blute negativ. Der Bakteriophage wurde per os und anschließend zweimal intramuskulär angewandt. Es trat zwar zunächst eine erkennbare Abnahme der Paratyphuskeime und vermehrtes Auftreten von *B. coli* im Stuhle auf, doch schwand dieser Erfolg wieder nach Aussetzen der Phagenzuführung, obgleich der Phage auch weiterhin in den Faeces nachzuweisen war.

Über ein ähnliches Ergebnis berichtete auch HAJÓS (1923), der bei einem an Cholecystitis leidenden Typhusbacillenträger einen therapeutischen Versuch mit peroralen Bakteriophagengaben machte. Eine Zeitlang verschwanden die Erreger zwar aus dem Duodenalinhalt, doch später erschien ein allen *B.* widerstehender resistenter Stamm, demgegenüber alle Behandlungsversuche erfolglos blieben.

Im Hinblick auf seine bisherigen Erfahrungen stellte SONNENSCHNEIN seinerzeit folgende Forderungen als günstige Vorbedingungen für eine Behandlung von Dauerausscheidern auf:

1. Freisein von Eigenbakteriophagen für den betreffenden Krankheitserreger.
2. Fehlen antibakteriophager Stoffe im Blutserum gegenüber dem Therapiephagen.
3. Fehlen der für Bakteriophagen oft unspezifisch unangreifbaren Schleimformen des Erregers (obgleich auch für solche Formen hochwirksame *B.* vorkommen).
4. Fehlen von absolut bakteriophagenfesten oder gegenüber dem zu benützendem Phagen resistenten Keimen.
5. Freisein der Gallenblase und der Gallenwege von der Infektion bzw. postoperatives Fehlen der Gallenblase.

Die Zahl der Dauerausscheider, die demnach für einen Behandlungsversuch in Frage kämen, ist also außerordentlich gering; im übrigen zeigt aber der oben angeführte Fall, daß auch bei relativ günstigen Vorbedingungen keineswegs immer ein Erfolg zu erwarten ist.

Trotzdem hat SONNENSCHNEIN (1935) sich auch in den folgenden Jahren weiter mit dieser Frage beschäftigt und kam zur Überzeugung, daß trotz der wesentlich ungünstigeren Voraussetzungen als bei der Therapie frischer Typhusfälle, im Hinblick auf die Gefährlosigkeit der Methode ein Versuch mit der

Phagtherapie durchaus gerechtfertigt ist. Er empfiehlt eine energische Behandlung mit höchstwirksamen Phagen über eine eventuell längere Zeit hin, notwendigenfalls unter Zuhilfenahme der Duodenalsonde. Als Behandlungsmethode wird angegeben: Am 1. und 2. Tag je 2,0 ccm des polyvalenten Typhusphagen intramuskulär und anschließend 7 Tage lang 10 ccm per os bei gleichzeitiger Zuführung von Natr. bicarb., die noch mindestens 8 Tage länger als die Phagzufuhr einzuhalten ist. Ergänzt werden kann dieses Verfahren unter Umständen durch eine intraduodenale Zufuhr des Phagen. Dabei soll er mindestens ein- bis zweimal in Mengen von 10 bis 20 ccm durch die Duodenalsonde gegeben werden. Gleichzeitig ist für tägliche Darmentleerungen, am besten mit Karlsbader Salz, zu sorgen. Die Behandlung kann nur stationär durchgeführt werden.

Auf diese Art wurden drei Typhus- und ein Paratyphus B-Ausscheider behandelt. Zwei Typhusbakterienausscheider (seit 4 und seit 12 Jahren) konnten anscheinend völlig geheilt werden, denn mehrmalige Stuhlkontrolle bis zu zwei Jahren nach Behandlungsabschluß führten zu keinem Bakteriennachweis. Ein Typhusausscheider wurde nach anfänglichem Mißerfolg in der dritten Woche negativ, doch kann dies wegen zu kurzer Beobachtungszeit nicht als sicherer Erfolg gebucht werden. Bei dem vierten Kranken, einem Paratyphus-B-Ausscheider, blieb die Behandlung völlig ergebnislos.

Daß sich bei Harnausscheidern offenbar sicherere Erfolge erzielen lassen, zeigt eine Veröffentlichung von LIPPELT (1938), der über zwei gute Resultate in dieser Richtung Mitteilung machte. LIPPELT gab den beiden behandelten Patienten an etwa 5 aufeinanderfolgenden Tagen dreimal täglich 2,0 ccm Phagen per os und nach einer vorbereitenden Spülung der Blase mit Kamillentee 100 ccm Typhusbakteriophagen in die leere Blase hinein. Nach 2—3 Blasenspülungen gelang es in beiden Fällen, den Harn dauernd steril zu bekommen. Danach scheinen also für reine Harnausscheider die Voraussetzungen für eine Phagenbehandlung günstiger zu sein als für jene, die ihre Bacillen in der Gallenblase oder im Coecum beherbergen.

Im großen und ganzen glaubt aber SONNENSCHNEIN seine Erfahrungen dahingehend zusammenfassen zu können, daß der Schwerpunkt der Phagtherapie doch bei der Behandlung frisch infizierter akuter Krankheitsfälle liegt, und daß es besser ist, durch eine entsprechende Behandlung die Entstehung von Dauerausscheidern von vorneherein zu verhindern, wie es ihm auf Grund eigener Beobachtungen bei möglichst frühzeitiger energischer Phagentherapie möglich erscheint.

Die Behandlung von Typhus und Paratyphus mit Phagen.

Die Voraussetzungen für eine solche sind von verschiedenen Seiten im Tierexperiment geprüft worden. Dabei haben sich recht uneinheitliche Ergebnisse gezeigt.

SEIFFERT (1923/34) berichtete über negative Resultate bei der Phagbehandlung typhusinfizierter Mäuse. Er gab die Bakterien und den Phagen in allen untereinander denkbaren Kombinationen per os, subcutan und intraperitoneal. Auch nicht ein einziges der mit Phagen behandelten Tiere überlebte die Kontrollen; ein Teil starb sogar 1—2 Tage eher. Bei der Sektion fanden sich Bakterien und Phagen in reichlicher Menge nebeneinander. Auf der Platte trat völlige Lyse der Erreger durch den B. ein, während er in Bouillon eine allmähliche

Trübung nicht verhindern konnte. Es handelte sich bei diesem Versuch jedenfalls um kein maximal virulentes Lysin.

KASARNOWSKY und Mitarbeiter (1934) gaben an weiße Mäuse vorerst 4—5 Tage lang das entsprechende Lysin per os und dann 10—12 Stunden nach der letzten Phagengabe eine Paratyphus B-Kultur (SCHOTTMÜLLER). Nach 1, 2, 4 und 6 Tagen wurden die Exkreme auf Bakteriophagen und Bakterien untersucht. Phagen fand man bei allen Tieren noch am 6. Tage, Bakterien aber gleich oft bei Versuchs- und Kontrolltieren. Dabei erwiesen sich bei den Versuchstieren die vorher lysosensiblen Bakterien jetzt als resistent. Auch in der Leber fanden sich nach der Sektion die Paratyphusbakterien gleich häufig bei Versuchs- und Kontrolltieren. Auch in einer anderen Versuchsanordnung, in der Mäuse den Phagen 15—18 Stunden nach Verfütterung der Paratyphuskultur erhielten, war das Ergebnis vollkommen dasselbe. Es ließ sich also auch hier weder eine prophylaktische noch therapeutische Wirkung der Phagendarreichung bei experimentell hervorgerufenem Bacillenträgertum der weißen Mäuse feststellen.

Demgegenüber berichtete SONNENSCHN (1935/36), daß es ihm in Zusammenarbeit mit J. DRESEL gelungen sei, bei mäusetyphusinfizierten Mäusen bei zeitgerechter und geeigneter Phagenzufuhr eine Letalitätsverminderung um 25% zu erzielen. In diesem Zusammenhang muß noch einmal daran erinnert werden, daß der Erfolg eines solchen Versuches nicht nur von der sachgemäßen Ausführung, sondern auch von der Güte des verwendeten Phagen abhängt, dessen Anfertigung große Erfahrung erfordert. Das wenig einheitliche Bild in den Resultaten der Tierversuche entspricht auch dem bei der Behandlung des menschlichen Typhus. Einige Untersucher sahen überhaupt keine Erfolge, andere sind mehr oder weniger vom Wert der Phagtherapie überzeugt. LÉVY (1925) konnte bei 20 mit Phagen behandelten Typhusfällen gar keinen Erfolg sehen. Der verwendete Bakteriophage wurde in jedem Fall vor der Anwendung gegen die aus dem Patientenblut gezüchteten Typhusbacillen ausgeprobt und erwies sich als sehr wirksam. Er gab am 1. Behandlungstage 10 ccm subcutan und per os, am 2. Tage 10 ccm morgens und 20 ccm abends subcutan, schließlich am 3. Tage noch einmal morgens 10 ccm subcutan. Irgendwelche Wirkungen auf den Krankheitsverlauf konnte er nicht feststellen. Von anderer Seite migeteilte Erfolge glaubt er durch den oft merkwürdigen Verlauf der Erkrankung erklären zu können. So führt er einen unbehandelten Fall aus der gleichen Epidemie an, der zu Beginn einen sehr schweren Eindruck machte, dann aber vom 6. bis 9. Krankheitstage lytisch entfieberte und ausheilte. Wenn dieser Fall, so meint er, mit Phagen behandelt worden wäre, Welch ein Erfolg wäre es für diese Behandlungsmethode gewesen. Eine deutliche Heilwirkung konnten auch VIOLE und ROURE (1925) nicht feststellen. Bei der Zuführung des bakteriophagen Filtrates wählten sie den peroralen Weg und gaben 3—4 Tage lang 10, 20 und 40 ccm. Während beim Gesunden hierauf keinerlei Reaktion zu sehen war, beobachteten sie beim Kranken eine sofortige geringe Temperatursteigerung von kurzer Dauer, die sich nur in einem Falle zu einer heftigen Reaktion verstärkte. Im Blut der Kranken konnte der zugeführte B. außer in einem Falle, in dem er 12—24 Stunden nach Verabreichung nachzuweisen war, nie aufgefunden werden. Der Phage schien sich nur auf den Allgemeinzustand, unter Umständen auch auf die Entfieberung günstig auszuwirken, während eine wirkliche Heilung nicht beobachtet werden konnte.

DORIA (1928) versuchte eine spezifische Typhusbehandlung mit Vaccine und einem polyvalenten B. Von 69 intravenös, subcutan oder intramuskulär mit verschiedenen Typhusvaccinen behandelten Patienten erhielten 45 zusätzlich Phagen. Nur in ganz wenig Fällen ließ sich dabei mit dieser Therapie ein rasches Absinken des Fiebers erzielen, meist war die Dauer der Erkrankung ebenso lang wie die der unbehandelten Kontrollen. Außerdem war bei den wenigen Erfolgen natürlich auch nicht zu ermitteln, ob nun dem B. oder der Vaccine die Wirkung zuzusprechen war. Was die Vaccinetherapie allein angeht, so waren die Erfahrungen durchaus schlecht und man hatte den Eindruck, als ob bei der Vaccinebehandlung Rezidive recht häufig auftraten. BIANCHI und CALLEBIO (1932) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen an 50 Typhusfällen zur Ansicht, daß dem B. bei der Genesung kaum eine besondere Rolle zuzubilligen sei. In der Hälfte der Fälle trat ein Phage nämlich bereits in der ersten und zweiten Krankheitswoche in den Faeces auf, ohne aber durch sein spontanes Auftreten den Verlauf und Ausgang der Erkrankung wesentlich zu beeinflussen. Die Letalität betrug bei den phagpositiven Fällen 8%, bei den phagnegativen 10%, welcher Unterschied allerdings kaum ins Gewicht fällt. Auch bei Zuführung des Phagen auf peroralem oder rectalem Wege siedelte er sich nicht in allen Fällen im Darne an und entsprechend ließ sich auch der Krankheitsverlauf nicht beeinflussen.

Zu einer weniger ausgesprochen ablehnenden Entscheidung kamen in neueren Untersuchungen die Russen SKWIRSKY, SSINZKY und LISJANSKAJA (1933). Bei peroraler, rectaler und subcutaner Applikation eines Typhusphagen konnte bei Typhuskranken keinerlei Reaktion beobachtet werden. Zufriedenstellender waren jedoch die Ergebnisse bei einmaliger oder wiederholter intravenöser Einspritzung am 2.—4. Krankheitstage. Nach vorübergehender starker Allgemeinreaktion in einzelnen Fällen wurden allgemein zufriedenstellende klinische Ergebnisse mit komplikationsloser Coupierung der Erkrankung erreicht. Ein Todesfall bei Colitis ulcerosa haemorrhagica (Status thymolymphaticus) glauben die Autoren jedoch eventuell auf die Phagzuführung beziehen zu müssen. Es wäre dies allerdings der erste in der Literatur mitgeteilte Fall, bei dem der Phage den Ruf seiner Unschädlichkeit nicht bestätigt hätte.

Trotz der im allgemeinen nicht schlechten klinischen Ergebnisse kommen die Verff. doch zu einer Ablehnung der Phagtherapie in seiner heutigen Form, da sie beobachten konnten, daß auch andere Infektionskrankheiten günstig auf Typhusphagen reagierten, woraus eine unspezifische Wirkung der bakterio-phagen Filtrate zu entnehmen sei. Diese Annahme wird noch gestützt durch häufiges Auftreten „allergischer“ Reaktionen nach Ablauf von etwa 14 Tagen. Eine günstigere Aussicht für die Entwicklung der Phagentherapie wird nur im Falle der Reindarstellung des lytischen Agens erwartet.

Mit einem solchen gereinigten Phagen stellten GERNEZ und BRETON (1933) Behandlungsversuche an 11 Typhuskranken an. Der durch Elektrophorese von seinen Eiweißbeimengungen befreite, sehr wirksame Stamm-Bakteriophage war von einem Typhuskranken gewonnen worden, der aus derselben Gegend stammte wie die übrigen Patienten. Die Zuführung erfolgte stets intravenös, bei manchen Kranken in zwei- oder dreimaliger Wiederholung. Nach Auffassung der Beobachter sahen sie durch die Behandlung 8 vollen und einen zweifelhaften Erfolg, während 2 Fälle auf die Behandlung nicht ansprachen.

Die Wirkung der Phagenzuführung äußerte sich in rascher Lyse der Temperatur und dem progressiven Verschwinden der Symptome, so daß die Autoren zur Ansicht kamen, die mit Phagen behandelten Fälle verhielten sich im allgemeinen wie ein Abortivtyphus. Eine Shockwirkung nach der Injektion wurde niemals beobachtet. Ein verschiedener Wirkungsgrad der Behandlung im Beginn oder dem Höhepunkt der Erkrankung ließ sich nicht erkennen. Die Autoren glauben den Behandlungserfolg keinem glücklichen Zufall, sondern der Bakteriophagenbehandlung zuschreiben zu müssen. Bei kritischer Betrachtung muß man es jedoch als einen Mangel betrachten, daß keine Kontrollen verwandt wurden, so daß dieser Bericht doch als subjektiv gewertet werden muß. Diese Mitteilung leitet zu den weniger ungünstigen Berichten über.

BECKERICH und HAUDUROY (1922) berichten als erste über günstige Resultate, die sie bei einigen Typhus- und Paratyphus B-Fällen erzielen konnten. In allen Fällen war die Blutkultur 48 Stunden vor der Behandlung positiv. Die Behandlung fand also immer in einem Augenblick statt, in dem die Krankheit auf dem Höhepunkt der Entwicklung stand. Die Fälle setzten sich folgendermaßen zusammen:

1. Erwachsener mit mittelschwerem Typhus erhielt am 18. Krankheitstag 2,0 ccm Phagen per os, worauf nach 48 Stunden Besserung eintrat.
2. Erwachsener in gleichem Zustand wurde am 9. Krankheitstage ebenso behandelt und war vom folgenden Tage an fieberfrei.
3. Kind mit schwerem Typhus erhielt am 20. Krankheitstage 2,0 ccm Phagen per os und gleichzeitig 1,0 ccm subcutan; 48 Stunden später trat endgültige Entfieberung ein.
4. Kind, an schwerem Paratyphus B erkrankt, erhielt am 9. Tage die gleiche Behandlung und entfieberte am nächsten Tage endgültig.
5. Kind mit unkompliziertem Typhus blieb nach gleicher Behandlung am 23. Tage vom übernächsten Tage ab dauernd fieberfrei.
6. und 7. Erwachsene mit atypischem Typhus abdominalis, der mit starkem Kräfteverfall und schwerer Affektion des Myokards einherging, entfieberten zwar 48 Stunden nach der Behandlung, doch kam es später doch zu einem Exitus letalis, den Verf. auf zu spätes Eingreifen bzw. zu geringe Phagendosis zurückführten.
8. Kind mit sehr schwerem Typhus wurde am 10. Tage mit 5 ccm per os und 1 ccm subcutan behandelt, worauf nach 24 Stunden anhaltende Besserung mit Wohlbefinden auftrat.
9. Ebenso bei einem Kinde mit sehr schwerem Typhus am 14. Krankheitstage, bei dem 48 Stunden nach gleicher Behandlung Besserung und Wohlbefinden beobachtet wurde.

Als einzige Reaktion auf die Injektion wird 2 Stunden später Schweißausbruch beschrieben, der auch bei peroraler Anwendung auftrat, was die Autoren als Ausdruck der im Körper vor sich gehenden Auflösung der Keime auffaßten.

Ein wenig später veröffentlichten HAUDUROY und ARSIMOLES (1923) ihre Beobachtungen an einem Einzelfall, bei dem sie nach Phagenbehandlung rasche Besserung und Heilung erzielten. Es handelte sich um einen bisher gesunden 28jährigen Krankenwärter, bei dem unter hohem Fieber ruhrartige Erscheinungen mit häufigen blutig-schleimigen Stühlen von geringer Menge, Stuhldrang usw. auftraten. In dem mit Blut, Schleim und Epithelien vermischtem Stuhl wurden in Kulturell Typhusbacillen nachgewiesen. Der Mann war 3 Jahre vorher 3mal gegen Typhus und die paratyphösen Erkrankungen geimpft worden. Nach Einspritzen eines gegenüber Typhus stark, gegen Shiga- und Colibacillen

aber schwach wirksamen polyvalenten Phagen und weiterer Injektion eines monovalenten Antityphusbakteriophagen trat rasche Besserung und Heilung ein. Auf Grund früherer Erfahrungen glauben die Autoren diese der Phagwirkung zuschreiben zu müssen. SMITH (1925) behandelte 7 Typhusranke mit einem Phagen, der aus dem Darms eines Gesunden isoliert, sämtliche aus Blut, Stuhl und Urin der Kranken gezüchteten Typhusstämmen in vitro angriff. Der Autor gab seinen Bakteriophagen in der Menge von 0,5 und 2,0 ccm subcutan zugleich mit Gaben von 2,0 und 15,0 ccm per os. In 5 Fällen erfolgte unmittelbar nach der Lysinarrichtung Lysis der Krankheit und 2 Stunden später verschwanden die Typhusbacillen unter Auftreten eines äußerst wirksamen Bakteriophagen im Darm der Kranken aus den Faeces. Eine gewisse Skepsis wird von dem Autor gegenüber der Bakteriophagenwirkung jedoch deshalb geäußert, weil einmal der Typus der Erkrankung, ihr Entwicklungsgrad und die Allgemeinbehandlung eine Spontanheilung nicht ausschloß und zudem das Blut gerade dieser Kranken keine Typhuserreger enthielt. Bei den 2 Fällen mit Erregern im Blut hatte die Behandlung hinsichtlich des Krankheitsverlaufes keinen Erfolg, obgleich auch hier ein Phage im Stuhl gefunden wurde. Der Urin eines dieser beiden Kranken war mit Typhusbacillen infiziert, die auch nach mehrmaliger subcutaner Lysinbehandlung keine Beeinflussung erkennen ließen. Bei den übrigen Kranken fiel aber die Entfieberung nach der Phagenzuführung sehr genau mit dem Verschwinden der Erreger aus dem Stuhl zusammen. Nachteilige Folgen der subcutanen Behandlung wurden nicht beobachtet.

ALESSANDRINI und DORIA (1924) verwendeten zu ihren Behandlungsversuchen einen polyvalenten, an 5 verschiedene Typhusstämmen angeglichenen Phagen, der in verschiedener Darreichungsform den Kranken in einer nur einmaligen Dosis von 2—5 ccm einverleibt wurde. Er wurde gegeben: peroral in 2 Fällen, peroral und subcutan in 8 Fällen, peroral und intramuskulär in 4 Fällen, peroral und intravenös in 4 Fällen. Die nur einmalige Zuführung des Phagen geschah unter der Vorstellung, möglichst die Ausbildung von Antiphagen zu vermeiden. Unter den verschiedenen Formen der Einverleibung konnte nur bei der intravenösen Injektion ein Shock beobachtet werden, wie er bei der therapeutischen Injektion von artfremdem Eiweiß aufzutreten pflegt. Bei der Hälfte der Behandelten stellten die Autoren Temperaturabfall nach 7 Tagen und eine bedeutende Abnahme der Erkrankungsdauer fest, und zwar stellte sich dieser Effekt nur dort sicher ein, wo vorher in vitro eine Virulenz des verwendeten Phagen gegen den jeweiligen Erregerstamm festgestellt worden war.

DURÁN (1925) behandelte 19 Typhusfälle mit einem aus den „Laboratorios Badosa“ in Barcelona bezogenen Mischphagen. Er gab nach verschiedenen Versuchen 10—15 ccm per os oder per rectum und nach einem Zwischenraum von 6 Stunden wiederum 5 ccm. Mit Rücksicht auf die zerstörende Wirkung des Magensaftes erfolgte die Zuführung nach vorheriger Alkaligabe, getrennt von den Mahlzeiten. In 8 Fällen, in denen die Behandlung am Ende der 2. oder 3. Woche begonnen wurde, schloß sich an diese unmittelbar oder nach einigen Tagen ein Herabgehen der Temperatur an, so daß ungefähr nach 5 Tagen die Norm erreicht wurde; doch ließ sich dieser Erfolg zum Teil auch schon durch den Typus der Erkrankung erklären, die meist schon eine gewisse Neigung zur Temperatursenkung zeigte. In weiteren schon in der ersten Erkrankungswoche

zur Behandlung kommenden Fällen schloß sich an die Phagenzuführung ein sehr milder und kurzer Krankheitsverlauf mit niederen Temperaturen an. 3 Fälle, von denen einer ad exitum kam, wurden nicht beeinflusst. Irgendeine Schädigung wurde von der Behandlung in keinem der Fälle beobachtet.

BRAUDE und KOSCHKIN (1929) gelang es, aus dem Darminhalt Typhuskranker mehrere Bakteriophagen zu isolieren, von denen zwei wirksame Stämme für therapeutische Zwecke ausgewählt wurden. In 50 Fällen wurde die Phagentherapie mit Urotropingaben kombiniert, doch konnte in diesen Fällen eine Wirkung des Phagen nicht beobachtet werden. 35 Typhuskranker erhielten nur je 10,0 ccm Filtrat per os, wobei zwar keine coupierende Wirkung, wohl aber eine Neigung zur Verkürzung der Fieberperiode festgestellt werden konnte. Nach Ansicht der Untersucher muß diese mit der Bakteriophagenmedikation in Zusammenhang gebracht werden.

BRETON (1930) berichtete über die Behandlung von 4 Fällen von Typhus gravissimus durch ein- oder mehrmalige intravenöse Injektionen eines Typhusstamm-bakteriophagen. In 3 Fällen konnte er einen Erfolg erzielen, während der vierte sich als Mißerfolg darstellte.

Bei einer etwas größeren Anzahl von Kranken hatten RUTSCHKO und MELNIK (1932) anlässlich einer Typhusepidemie im Donezbecken (Ukraine) Gelegenheit, die Wirkung eines Phagen auf den Gang der Infektion zu beobachten. Der aus vier verschiedenen Bakteriophagenstämmen gewonnene Therapiephage kam bei 69 klinisch und bakteriologisch einwandfrei diagnostizierten Fällen zur Anwendung. Von den 69 Fällen, die der Phagentherapie unterzogen wurden, wurde das Filtrat 52mal per os und 17mal subcutan angewandt. Bei der Anwendung per os erhielten die Kranken 10,0 ccm auf nüchternen Magen, gewöhnlich zusammen mit einer geringen Menge von schwach alkalischem Sodawasser. In einigen Fällen wurde diese Dosis noch einmal wiederholt. Bei der subcutanen Injektion wurden 1,0—3,0 ccm einmal unter die Bauchhaut gespritzt. Auch hier wurde in einigen Fällen die Applikation derselben Dosis wiederholt. In der Regel wurde der Bakteriophage am Ende der ersten und am Anfang der zweiten Erkrankungswoche angewandt, und nur in ganz vereinzelt Fällen am Ende der zweiten und am Anfang der dritten Woche. In den meisten Fällen kam es im Anschluß an die Phagenzuführung zu ausgeprägten Reaktionen in Form von Durchfällen, Auftreten von Roseolen, Schweißabsonderung und leichtem Temperaturanstieg um 0,3—0,8°. Dem schloß sich aber ein Temperaturabfall um 1—2°, schließlich lytische Entfieberung an. In einigen Fällen stieg die Temperatur nach dem Abfall von neuem und ging erst dann nach einigen großen Sprüngen von 1—1,5° in die endgültige Lysis über. Unabhängig vom Charakter der Temperatur pflegte der Kranke bereits 24 Stunden nach Einverleibung des Phagen das Bewußtsein wiederzuerlangen, was mit wesentlicher Besserung verbunden war, die in den meisten Fällen bis zur vollständigen Genesung bestehen blieb.

Ausgesprochen gute Ergebnisse ließen sich bei 50% der Erkrankten buchen; die übrigen Fälle reagierten nicht so ausgesprochen, während ein geringer Teil vollkommen unbeeinflusst blieb. Die letztere kleine Gruppe gehörte vor allem zu den per os Behandelten. Im Vergleich zu den nicht mit Phagen behandelten Kranken ließ sich auch eine bedeutende Abkürzung des Krankheitsverlaufes beobachten, außerdem eine geringere Letalität. Von 69 Schwerkranken (Kranken-

hausfälle!), die mit Phagen behandelt wurden, starben 4 (Letalität 5,8%). Darunter befand sich ein Kranker, der nach gut überstandem Typhus an einem Erysipel verstarb, ferner ein in der 3. Woche in hoffnungslosem Zustand eingelieferter, und ein Kranker mit einer schweren Form von Pneumotyphus. Die Sterblichkeit der nicht mit Phagen behandelten Kranken während derselben Epidemie betrug 7,5—8,5%. Wenn der hier verwendete Phage auch keine „coupierende“ Wirkung auf die Erkrankung ausübte, so erwies sich seine Anwendung in den meisten Fällen doch als nützlich, und diese Feststellung erscheint im Hinblick auf die genaue klinische Beobachtung und das vorliegende gleichartige Vergleichsmaterial doch recht wertvoll.

Über eine kleinere Reihe Typhuskranker liegen genaue Mitteilungen von PERAGALLO und SCURI (1936) vor. Es handelt sich hier um insgesamt 11 Fälle, die einer eingehenden bakteriologischen Kontrolle unterzogen wurden. Bei allen wurde vor, während und nach der Behandlung eine Agglutinationsdiagnose gestellt und das bakterienzerstörende und opsonische Vermögen nach WRIGHT bestimmt. 7 der Fälle wurden mit Phagen, 4 zur Kontrolle rein symptomatisch behandelt. Wo ein Autobakteriophage gefunden wurde, wurde dieser zur Behandlung herangezogen, bei den anderen Fällen griff man auf einen standardlytischen Phagen zurück. 2,0 ccm davon wurden intramuskulär gespritzt und am folgenden Morgen 10,0 ccm per os verabreicht. Bei der geringen Zahl der Fälle schien eine statistische Bewertung der Ergebnisse nicht erlaubt zu sein, weshalb sich die Verfasser auf Mitteilung der allgemeinen Beobachtungen beschränkten. Eine günstige Wirkung des Phagen konnte insoweit festgestellt werden, als sich nach Einleitung der Behandlung Absinken des Fiebers, allgemeine Besserung des Zustandes und immer Verkürzung der Krankheitsdauer einstellten. Eine Ausnahme machte ein völlig unbeeinflussbarer, in schwerstem Zustand eingelieferter Fall, bei dem eine Lösung des aus dem Blute isolierten Erregers durch den Standardphagen nicht möglich war und der am 18. Tage ad exitum kam. Der beste Erfolg ließ sich bei frühzeitiger Behandlung erreichen. Was die vermutliche Wirkungsweise des Phagen anbetrifft, so ließen sich neben der in vivo schwer nachweisbaren Lysinwirkung eine sehr beachtenswerte, dem Phagen zuzuschreibende Steigerung der humoralen Abwehrkräfte des Organismus beobachten. Sowohl der bactericide Titer des Blutes wie auch seine opsonische Kraft erreichte unter der Phagenwirkung schon in den ersten beiden Krankheitswochen Höchstwerte, wie sie bei den Kontrollfällen, wenn überhaupt, erst allmählich nach 4 oder 5 Wochen sich einstellten. Die Injektion des Phagen wurde von den Patienten ohne unangenehme Folgen mit geringem Temperaturanstieg um etwas über 1° und geringen örtlichen Schmerzen ertragen. Diese Beobachtungen stimmen recht genau mit denen von RUTSCHKO und MELNIK überein.

SONNENSCHN (1930) führte an einer größeren Zahl von Paratyphus B-Kranken die Phagenbehandlung durch. Es waren Kranke, die sich wahrscheinlich alle mit demselben Erregerstamm infiziert hatten (Internat). Das klinische Bild war bei allen ziemlich übereinstimmend; nur wenige waren schwer krank. Es wurden nur solche Fälle zum Behandlungsversuch herangezogen, bei denen die letzte Stuhl- oder Harnuntersuchung positiv war. Unter 60 Patienten wurde die eine Hälfte mit Phagen behandelt, die anderen blieben ohne Behandlung. Bei den sehr schweren Fällen wurden die mit der ungünstigeren Prognose

behandelt; im übrigen entsprachen die Kontrollen in der Schwere der Erkrankung immer den Behandelten. Da die Epidemie durchweg recht leicht war, konnte der Beeinflussung des Krankheitsbildes kein großer beweisender Wert zugesprochen werden, und als Kriterium des Behandlungserfolges diente deshalb die Zeit bis zur Bakterienfreiheit. Bei den 30 Behandelten erfolgte die Phagenzuführung in 15 Fällen per os, bei 5 Patienten intramuskulär und bei 10 peroral und intramuskulär. Bei oraler Anwendung wurde dreimal täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Mahlzeit 10,0 ccm Filtrat in reichlich Tee gegeben. Bei intramuskulärer Anwendung wurden einmalig 2,0 ccm eingespritzt. Die kombinierte Behandlung wurde mit der intramuskulären Injektion von 2,0 ccm eingeleitet und dann peroral wie oben fortgeführt. Ein Unterschied im Behandlungserfolg konnte bei den verschiedenen Methoden nicht festgestellt werden. Im günstigsten Falle setzte die Behandlung am 14. Krankheitstage durchschnittlich ein. Im Verlauf dieser ergab sich, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll, daß nur noch 18 Behandelte und 19 Unbehandelte einwandfreie Vergleichsmöglichkeiten boten. Die 18 Behandelten waren durchschnittlich am 11. Behandlungstage (das ist am 33. Krankheitstage), die 19 Unbehandelten dagegen erst am 42. Krankheitstage bakterienfrei. Die Krankheitsdauer war also bei den Behandelten um etwa 11 Tage (= 50%) abgekürzt. Bei 7 verschwanden die Bakterien schon wenige Tage nach Behandlungsbeginn. Bei einem von den am 23. Krankheitstage mit Phagen behandelten wurde zunächst eine Bakterienfreiheit nicht erreicht. Dies trat erst am 87. Krankheitstage nach wiederholter Phagenzuführung durch Duodenalsonde ein. Ein entsprechender Kontrollfall wurde zur gleichen Zeit wiederholt duodenalsondiert, jedoch ohne Phagenanwendung; dieser Kranke wurde am 113. Krankheitstage als Dauerausscheider entlassen. SONNENSCHNEIN weist darauf hin, daß sich durch die Phagenbehandlung des Typhus nicht nur eine wirtschaftliche Erleichterung durch Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, sondern auch eine Verringerung der Gefahr für die Umgebung durch schnellere bakteriologische Heilung erzielen läßt. Von einem weiteren Ausbau der Behandlungsmethode und eingehenden tiereperimentellen Begründungen erhofft er noch eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Mit einem von ihm selbst hergestellten polyvalenten Typhus-Paratyphusphagen behandelte SONNENSCHNEIN (1935) einige an Bord eines Dampfers erkrankte Matrosen. Von den insgesamt 14 Patienten ließ sich nur bei 6 die Typhusinfektion bakteriologisch sicherstellen. Zunächst wurden nur die drei am schwersten Erkrankten mit der schon mitgeteilten Methode behandelt. Es zeigte sich in allen Fällen ein schnelles Verschwinden der Typhuskeime aus Stuhl und Harn im Gegensatz zu den drei Kontrollen, die noch reichlich Keime in Stuhl und Harn ausschieden. Von den letzteren wurden wieder zwei mit Phagen behandelt und zeigten direkt im Anschluß daran Keimfreiheit, während der letzte Unbehandelte weiterhin stark infektiös blieb. Zwei Tage nach Einsetzen der Phagenbehandlung verlor aber auch bei diesem der Harn fast schlagartig die vorher in gleichbleibender enormer Menge ausgeschiedenen Bakterien und blieb von da ab steril. Wie in den anderen Fällen setzte auch hier genau vom Zeitpunkt der Phagentherapie und der bakteriologischen Heilung an die rasche subjektive und objektive Besserung, starke Gewichtszunahme usw. ein. In der Folgezeit wurden noch drei Typhuskranken in ähnlicher Weise mit Phagen behandelt,

mit dem gleichen Erfolg, daß in zeitlichem Anschluß an die Phagenzufuhr die Typhusbakterien aus den Ausscheidungen innerhalb weniger Tage verschwanden.

Ergänzt werden diese Beobachtungen durch zwei Paratyphuskranke (A und B), bei denen ebenfalls zwei Tage nach Phagenzufuhr der Stuhl negativ und die Temperatur normal wurde. SONNENSCHNEIN ist der Ansicht, daß eine im akuten, vor allem aber im beginnenden Stadium der Krankheit einsetzende sachgemäße Phagentherapie nicht nur eine rasche subjektive Besserung und Entfieberung zur Folge hat, sondern auch eine in kürzester Zeit erfolgende bakteriologische Heilung.

5. Die Behandlung von Coliinfektionen mit Bakteriophagen.

Das für gewöhnlich als normaler Bewohner im Darm lebende *B. coli* beansprucht in gewissen Fällen als pathogener Erreger vor allem das Interesse der Urologen. Auf welche Gründe das plötzliche Pathogenwerden des Colibacteriums im Harntrakt zurückzuführen ist, darüber bestehen bisher nur Vermutungen; bekannt aber ist, daß viele durch *B. coli* hervorgerufene Infektionen der harnabführenden Wege, besonders wenn sie chronisch geworden sind, allen Behandlungsmethoden einen unüberwindlichen Widerstand entgegenzusetzen können. Dies wird schon allein daraus offenbar, daß neben dem *Argentum nitricum* immer wieder neue Heilmittel zur Behandlung empfohlen werden, ohne daß jedoch eines von ihnen sich einen überragenden Platz in der Zahl der übrigen hat erringen können. Zudem ist gerade auch die Pyurie eine Erkrankungsform, bei der es schwer ist, den Erfolg eines neuen Heilmittels zu beurteilen. Denn nicht viele andere Erkrankungen können vor allem im akuten Stadium einen so überraschenden Verlauf nehmen, der in jeder Phase der Erkrankung sich einer Heilung oder wenigstens auffallenden Besserung zuwenden kann. Gerade hier also ist größte Vorsicht bei der Beurteilung des Erfolges eines Arzneimittels geboten. Der Bakteriophage ist nun solch ein neueres Mittel, das heute schon von einer ganzen Reihe von Klinikern bei der Behandlung der Harninfektionen gebraucht und in seiner Wirksamkeit anerkannt wird.

Die Voraussetzungen für eine Bakteriophagenwirkung scheinen auf den ersten Blick in den Organen des Harntraktes außerordentlich günstig zu sein, günstiger jedenfalls als im Darm, in den Geweben oder im Blute. Zudem haben Tierversuche den Nachweis erbracht, daß gewisse Erwartungen an die Anwendung eines Coliphagen geknüpft werden können. Über diese soll zunächst berichtet werden.

In einer sorgfältig durchgeführten Untersuchung prüfte WALKER (1929) den Einfluß des Coliphagen auf mit *B. coli* infizierte Mäuse. Zu diesem Zweck rief er bei 72 Mäusen durch intraperitoneale Injektion mit 0,2 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur des Colibacteriums eine Peritonitis hervor. Die eine

Injektionsmaterial	Zahl der injizierten Mäuse	Überlebende	In %
0,5 ccm sterile Bouillon . .	36	4	11
0,5 ccm Coliphagen	36	20	56

Hälfte der Tiere erhielt sofort danach 0,5 ccm eines voll wirksamen Coliphagen ebenfalls intraperitoneal, während die andere Hälfte nur 0,5 ccm einer sterilen Bouillon erhielt. Zwischen den beiden Injektionen lagen nur wenige Sekunden. Dabei ergab sich folgendes Resultat (siehe obenstehende Tabelle).

Alle Mäuse wurden nach der Injektion der Bakterien offensichtlich sehr krank. Während die Todesfälle vor Ablauf von 48 Stunden eintraten, zeigten die Überlebenden nach ungefähr 40 Stunden eine Besserung. Die überlebenden Tiere wurden noch 7 Tage beobachtet. Bei Verdünnungsversuchen in gleicher Art wie die eben beschriebenen erwies sich der Schutzwert des Phagen noch bei einer Verdünnung von 1:100 unverändert, doch war er schon vor einer Verdünnung von 1:10000 aufgehoben.

Bei der Einspritzung von Phagen und Bakterien in den Peritonealraum kommen beide Substanzen in so nahe Berührung, wie es in der Blase immerhin in den meisten Fällen erwartet werden kann. Aus diesem Versuch geht jedoch nicht hervor, ob auch die Einspritzung an anderen, vom Orte der Infektion entfernten Körperstellen von Wert ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden 4 Tiergruppen zu je 6 Mäusen gebildet, denen die Bakterien wieder intraperitoneal, die Phagen jedoch in verschiedenen Verdünnungen in die Rückenhaut injiziert wurden. Folgende Aufstellung gibt das Ergebnis wieder:

	Verdünnungsgrad des Bakteriophagen			Kontrollen: B. coli und sterile Bouillon
	1:1	1:100	1:10000	
Zahl der injizierten Mäuse	6	6	6	6
Überlebende Tiere	4	5	3	1

Auch bei diesen veränderten Versuchsbedingungen erweist der Phage also in einer Verdünnung von 1:10⁴ noch seinen Schutzwert. Negative Resultate wurden jedoch erhalten, wenn die Injektion des Phagen längere Zeit nach der Infektion erfolgte. Diese Ergebnisse decken sich auch mit Befunden von ZAYTZEFF und Mitarbeitern (1932). Diese fanden, daß bei Mäusen, die 50 Millionen Coli-keime intraperitoneal erhalten hatten, die zu erwartende Peritonitis ausblieb, wenn sie gleichzeitig oder innerhalb 3¹/₂ Stunden nach der Infektion ebenfalls intraperitoneal 0,5 ccm eines Anticoliphagen erhielten. Wurde der Phage erst 4 Stunden nach der Infektion gegeben, so trat die Schutzwirkung nur noch in 50% der Fälle auf. Außerdem ergaben sich sinngemäß direkte Beziehungen zwischen der Infektionsdosis sowie Phagenmenge und der Zeit zwischen Infektion und Injektion des Bakteriophagen. Bei subcutaner Injektion schützte der Phage nur, wenn die Einspritzung gleichzeitig oder nur 15 Minuten nach der Infektion erfolgte. Aus dem Blut und peritonealen Exsudat der geschützten Tiere, die alle keinerlei Anzeichen einer Peritonitis aufwiesen, konnte der Bakteriophage bei der Sektion wiedergewonnen werden. Diese Ergebnisse bilden somit durchaus eine Bestätigung der Untersuchungen von WALKER.

Was nun die Wirkung des Bakteriophagen speziell in der Blase angeht, so ist hierbei ein Versuch von MARCUSE (1922) aufschlußreich. Dieser spritzte zwei Meerschweinchen eine größere Dosis einer Colikultur in die Blase ein, und nachdem beide Tiere einen ziemlich gleichen Coligehalt im Urin aufwiesen, wurde eines der beiden Tiere mit einem stark wirksamen Coliphagen intravesical behandelt. Es gelang im Verlauf von neun Tagen im Gegensatz zum Kontrolltier nach mehreren intravesicalen Injektionen, den Harn steril zu machen. Daß es sich um keinen Zufall handelte, ergaben gleichsinnig verlaufende Wiederholungen dieses Versuches. Daraus geht also hervor, daß eine therapeutische Beeinflussung bei direktem Zusammenbringen von Erregern und Phagen in der

Blase durchaus möglich ist. Diese Ansicht wird auch durch Untersuchungen von LARKUM (1926) bestätigt.

Bei der Behandlung menschlicher Infektionen liegen nun allerdings die Verhältnisse offenbar nicht so einfach wie in diesem Meerschweinchenversuch, und von vornherein scheinen schon solche Fälle als weniger günstig für die Phagenbehandlung, die durch besondere Verhältnisse kompliziert werden. Die Phagentherapie hat sich in erster Linie bei der unkomplizierten Pyelitis und Cystitis als brauchbar erwiesen, in zweiter Linie erst bei einigen anderen Erkrankungen des Harntraktes, wie Nierensteine, Nierenabszesse, Hydronephrose u. a. Hierbei scheinen andere Behandlungsmethoden oftmals doch erfolgversprechender zu sein. Da aber einige Untersucher bei unkomplizierten Cystitiden und Pyelitiden überhaupt keine oder nur eine geringe Wirkung der Phagenbehandlung feststellen konnten, soll kurz auf die bei derartigen Zuständen zu rechnenden Verhältnisse eingegangen werden.

Als ein großer Mangel bei der Beurteilung der verschiedenartigen Mitteilungen über die therapeutischen Ergebnisse muß es empfunden werden, daß es bisher kein einheitliches Behandlungsverfahren gibt und jeder Untersucher ganz nach seinen persönlichen Erfahrungen und Vorstellungen verfährt. Schon die Zuführung des Phagen wird auf alle nur denkbare Weise geübt, doch scheint sich die direkte Einfüllung des Filtrates mittels Katheter oder Ureterenkatheter in Blase und Nierenbecken oftmals im Verein mit anderen Applikationsformen eine größere Zahl von Anhängern erworben zu haben. Wesentlich bei diesem Vorgehen ist, was das rein Technische angeht, neben streng aseptischem Vorgehen peinliche Vermeidung aller Desinfizienzen und Schaffung eines für den Bakteriophagen günstigen alkalischen Milieus im Harn, was durch geeignete diätetische Vorschriften und Alkalizuführung leicht erreicht werden kann. Bei der Phagenwirkung in den Harnwegen dürfte es sich vor allem wohl um eine direkte Einwirkung des Bakteriophagen auf den Erreger handeln. Als eine große Schwierigkeit stellte sich im Beginn der Phagenbehandlung die Bereitstellung eines jeweils geeigneten spezifisch gegen den ursächlichen Colistamm gerichteten Phagen heraus. FRISCH (1936) stellte fest, daß im Verhältnis zu der großen Zahl von Coliinfektionen des Harntraktes sich nicht oft ein Colistamm findet, der von vornherein für einen Bakteriophagen empfindlich ist. So konnte er unter 317 Colistämmen, die aus dem Harn oder Eiter von Patienten mit Cystitis, Pyelitis, Hydronephrose, Pyonephrose, Prostataabszeß, Nierenabszeß oder Perinephritis gewonnen wurden, nur bei 68 (21,8%) eine mehr oder weniger starke Lysosensibilität nachweisen. Diese Zahl erscheint besonders gering, wenn man in Betracht zieht, daß ihm 18 aus dem Stuhl von Darmkranken, Abwasser, Hühnerkot oder infizierten Urinen gewonnene Coliphagen zur Verfügung standen. LARKUM (1926) fand in 25% aller von ihm untersuchten infizierten Urine einen natürlichen Bakteriophagen, der leicht lysierbare Colistämme zu vernichten in der Lage war, es handelte sich hierbei aber fast durchweg um akute Fälle. Bei chronischen Fällen wurden fast immer gegen den Bakteriophagen resistente Colistämme gefunden. 74 nicht phagenhaltige Harnproben (chronische Fälle) enthielten 67mal resistente und nur 7mal lysogene Bakterien. In chronischen Fällen soll der Phage aus dem Harn verschwinden, nachdem die Erreger aus dem lysogenen in den resistenten Zustand übergegangen sind.

KRÜGER, FABER und SCHULTZ (1930) fanden unter 77 chronischen Fällen 42mal resistente Erreger. Demgegenüber gelang es CALDWELL (1928) bei 100 infizierten Urinen nur in 7% nicht, mit seinen aus Abwässern isolierten Bakteriophagen eine Lyse herbeizuführen, während VOSS (1929) unter ebenfalls 100 Fällen *chronischer* Cystopyelitis nur in 5 Fällen Colierreger fand, die mit seinen gleichfalls aus Faulkammern gewonnenen Phagen *in vitro* keine völlige Lösung ergaben. Wenn diese letzteren Berichte auch günstiger lauten, so liegt eine Einschränkung wiederum in der Tatsache begründet, daß vor allem in chronischen Fällen bei demselben Kranken zahlreiche Colistämme nebeneinander auftreten können. PIKKARAINEN (1933) isolierte in 40 Colipyelitisfällen aus dem Harn je einen Stamm, und in 30 Fällen fand er die Stämme aus je 50 verschiedenen Kolonien. Er kam daher zu der Ansicht, daß die Phagenbehandlung in ihrem jetzigen Stadium bei chronischen Colipyelitiden nicht in größerem Maßstabe anwendbar sei; auch die oft schwierige Herstellung eines für jeden Stamm passenden Bakteriophagen und die in ziemlich großer Zahl vorkommende Phagenresistenz der Stämme setze der Anwendung Grenzen und mache sie sogar oftmals unmöglich.

Wenn auch nicht alle Untersucher zu einer so ungünstigen Prognose kommen, so ist doch in allen Fällen, in denen die Phagbehandlung Anwendung finden soll, eine gründliche bakteriologische Vorarbeit notwendig. COWIE (1932) steht auf dem Standpunkt, daß es heute unmöglich ist, einen brauchbaren polyvalenten Stammbakteriophagen zu erhalten, der für alle Coliinfektionen der Harnwege passend wäre. Alle Bakteriophagenfiltrate sind zwar polyvalent in dem Sinn, daß sie auf mehr als einen Erreger wirken, außerdem ist es immer möglich, die Stärke eines aus Abwasser isolierten Bakteriophagen gegen einen bestimmten Colistamm durch Kulturpassagen zu erhöhen, aber in vielen Fällen wird man erst nach längerer Suche den passenden Phagen finden können. Ist dieses aber geglückt, so meint er, dann kann man auch mit dem Erfolg der Behandlung rechnen.

Dieser wird jedoch nicht nur durch die Lysoresistenz der Erreger und die Wirksamkeit des Phagen entschieden, sondern es spielen auch noch einige andere Gegebenheiten eine Rolle, die mit in den Kreis der Betrachtung gezogen werden müssen. Auch bei Verwendung eines hochvirulenten Therapiephagen kommt es in einer wechselnden Prozentzahl der Fälle zur Ausbildung von phagenresistenten Sekundärkulturen. Offenbar wird dieser Vorgang immer dann unterstützt, wenn die Verhältnisse in den Harnwegen oder die zu geringe Menge der zugeführten Phagen eine Massenwirkung auf die Erreger nicht zulassen. WEHRBEIN (1935) glaubt, daß ein Erfolg nur dann zu erreichen ist, wenn die Zuführung des Phagen innerhalb weniger Stunden eine völlige Auflösung der Bakterien hervorruft. Ist das nicht der Fall, dann erscheint eine nochmalige Behandlung aussichtslos. Deshalb soll der Phage in möglichst großer Menge und so konzentriert wie möglich an den Infektionsherd herangebracht werden; denn selbstverständlich muß die natürliche Verdünnung des Phagen durch den sich neu bildenden Urin mit in Rechnung gestellt werden. In gewissem Grade kann dem durch Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr des Patienten vor der Behandlung und völliges Flüssigkeitsverbot während der Behandlung entgegengewirkt werden. Auf der anderen Seite kann auch durch Verminderung der Keimzahl durch Spülungen der Harnwege, wie sie ZDANSKY (1925) und LIPPELT (1938)

vorschlagen, ein günstigeres Verhältnis zwischen Phagen und Bakterien geschaffen werden. Schließlich muß noch daran gedacht werden, daß in den stark entzündeten Wandungen des Harntraktes ungünstige Bedingungen für den Bakteriophagen vorliegen, so daß eine entzündungshemmende Vorbehandlung vor der Phagenzuführung in Erwägung zu ziehen wäre.

Das Ziel der Behandlung ist in jedem Falle natürlich die völlige Entfernung der Bakterien aus dem Harn, doch läßt sich in vielen Fällen eine Ausbildung resistenter Sekundärkulturen nicht vermeiden, die einer weiteren Behandlung dann oftmals trotzen. Das letztere braucht jedoch nicht immer der Fall zu sein, vielmehr erteilt CALDWELL (1928) in solchen Fällen den Rat, einen anderen Phagen aus Abwasser oder dgl. zu gewinnen und es mit diesem dann aufs neue zu versuchen. Da die Resistenz der Keime eine spezifische ist, konnte er mit dieser Methode in manchen Fällen doch noch einen Erfolg erzielen.

Einen recht guten Einblick in die Vorgänge bei der Phagenwirkung in der Blase haben wir durch die Untersuchungen von ZDANSKY (1925) erhalten. Er beobachtete durch ständige bakteriologische Harnkontrollen bei einem bestimmten Patienten, daß innerhalb der ersten $4\frac{1}{2}$ Stunden nach Einbringen des Phagen in die Blase ein starkes Absinken der Keimzahl eintritt (was durch WEHRBEINs Angaben bestätigt wird), wobei die entzündlichen Elemente eine Vermehrung zu erfahren scheinen. Aber schon 3 Stunden nach Beginn der Phageneinwirkung gelang in einem Fall, dessen Sterilisation nicht gelang, die Isolierung lysoresistenter Bakterienformen. In der Folgezeit stieg die Keimzahl dann auch wieder an; aber trotz der mißlungenen Sterilisation war der Harn am Tage darauf weniger trübe und enthielt weniger Leukocyten und kulturell nur spärlich Bakterien. Eine zweite Instillation nach 24 Stunden änderte das Bild dann nicht mehr wesentlich. Der Patient fühlte sich wohler und der Harn war keimärmer als früher, was während der folgenden dreiwöchentlichen Beobachtungszeit so blieb. In diesem Falle war das Ziel einer bakteriologischen Heilung zwar nicht erzielt, aber eine Besserung erreicht worden. Daß diese wirklich auf den Bakteriophagen zurückzuführen war, findet seine Begründung in der schon in vitro gefundenen Tatsache, daß Sekundärkulturen in einem bakteriophagenhaltigen Medium weniger konzentriert wachsen als der Ausgangsstamm. HODER schreibt dieser Keimverminderung die wesentliche Rolle bei der Phagenbehandlung zu, und auch ZDANSKY hält es nicht für unmöglich, daß der Organismus nunmehr mit seinen eigenen Abwehrkräften der Infektion Herr werden oder daß eine anschließende Therapie mit den üblichen Maßnahmen eine endgültige Sterilisierung herbeizuführen imstande ist.

In diesem Zusammenhang beansprucht auch eine Beobachtung von DIMITZA (1927) Aufmerksamkeit, der bei der Behandlung zweier schwerer Colipyelitiden interessante Feststellungen machen konnte. Es handelte sich um zwei hochfiebernde Patientinnen, von denen die eine gravid und mit einer Pyelitis dextra behaftet war, während die andere eine doppelseitige Pyonephrose und Cystitis nach Totalexstirpation eines Uteruscarcinoms aufwies. 24 Stunden nach Einführung des mit steriler Bouillon verdünnten Bakteriophagen in das Nierenbecken traten bei den im Urin vorhandenen Colibakterien als Ausdruck der Phagenwirkung typische kulturelle Veränderungen auf, und an Stelle der typischen Colikurzstäbchen zeigten sich zum Teil plumpe Fäden mit Auftreibungen, umgeben von einer schmalen Schleimhülle. Zwei Wochen nach Behandlung

war die Patientin beschwerdefrei, und sieben Wochen nach Aussetzen der Behandlung und nach überstandener Geburt erwies sich der rechte, klar gewonnene Nierenbeckenharn keimfrei. Aus dem Blasenharn ließen sich erst nach 48 Stunden spärliche und schleimige Kolonien züchten.

Auch beim zweiten Fall trat unter der Behandlung langsame klinische Heilung ein. Bei einer Nachuntersuchung $1\frac{1}{2}$ Monate später sahen die aus dem Nierenbecken gewonnenen Urinproben klar aus, während sich kulturell wiederum schleimige Kulturen züchten ließen.

Diese veränderten Colibakterien verhalten sich vermöge ihres Schleim-schutzes gegenüber der Phagenwirkung resistent, aber DIMTZA meint, daß ihre herabgesetzten Lebensprozesse vielleicht doch die Annahme rechtfertigen, daß sie im Zustande der Schleimbildung auch für den Organismus weniger pathogen sind, was in diesem Falle trotz der nicht erreichten völligen Sterilität durch die klinische Heilung zum Ausdruck kam. In Fällen, die bisher jeder anderen Behandlung trotzten, läßt sich solch eine Teilwirkung des Phagen doch noch als ein Erfolg seiner Tätigkeit buchen.

Diese gedrängte Übersicht schien notwendig, um die folgenden Mitteilungen der einzelnen Forscher richtig bewerten zu können. Erfolge in der Phagenbehandlung können nur erwartet werden, wenn ihre Hauptgrundsätze auch Beachtung finden. Werden sie nicht erfüllt, dann ist der behandelnde Arzt bei Mißerfolgen auch nicht berechtigt, weitgehende Rückschlüsse über den Wert oder Unwert dieser Therapieform zu ziehen. Zwei Beispiele vermögen dies zu veranschaulichen:

MUNTER und BOEHNHEIM (1923) entschlossen sich angesichts der sehr geringen therapeutischen Beeinflußbarkeit gerade der Colicystitis der Kinder zu Heilversuchen mit dem Bakteriophagen. Das klinische Material stand ihnen hierzu in dem städtischen „Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin“ zur Verfügung. Es wurden 13 Fälle von Cystitis, die nach Einleitung der Behandlung teils bis drei Monate in Beobachtung blieben, mit Phagen behandelt. Nur in drei Fällen gelang es, aus den gezüchteten Colikulturen hochwirksame Autobakteriophagen zu gewinnen. In den übrigen Fällen stieß die Gewinnung brauchbarer Phagen auf große Schwierigkeiten, was schon aus der Angabe hervorgeht, daß sieben der verwendeten Filtrate in vitro keine Beeinflussung des ursächlichen Erregerstammes, zwei eine schwache und nur vier eine merkbare bis starke Wirkung zeigten. Trotzdem wurde aber ein Versuch mit diesen Phagenstämmen gemacht und das Filtrat in Mengen von 0,25 bis 1,0 ccm in je drei intramuskulären Einspritzungen in Abständen von 2—3 Tagen gegeben. Als Kriterium für die Einwirkung der Therapie diente das klinische und bakteriologische Verhalten der Kranken, das alle 2—3 Tage unter stets gleichen Bedingungen geprüft wurde. In 9 von 13 Fällen trat nach Einleitung der Behandlung keine nachweisbare Veränderung ein, und das Verhältnis der gebesserten Fälle zu den unbeeinflußbaren entsprach etwa dem, was sonst auch bei den Unbehandelten oder bei Allgemeinbehandlung beobachtet wurde.

Ein Versuch wurde auch bei zwei Erwachsenen gemacht. Der eine (16jähriger Schüler) mit diphtheroïder Erkrankung des Blasenbodens, im übrigen aber diffus entzündeter Blasen-schleimhaut und großem Ureterenmündungsdivertikel im Zustand der Entzündung (Erreger *B. coli*) wurde nach 10 intramuskulären Einspritzungen und Blaseninstillationen ausgeheilt und beschwerdefrei. Anti-

septica und Autovaccinebehandlung hatten versagt. Der verwendete Phage konnte aus dem Urin des Kranken gezüchtet werden und erwies sich als hochwirksam.

Im anderen Fall handelte es sich um eine Coliinfektion der Hoden und Samenblasen mit Fistelbildung nach außen. Auch hier war schon eine Vaccinetherapie versucht worden. Nach 10 intramuskulären Injektionen mit einem wiederum aus dem Urin gezüchteten Autophagen gingen die Erscheinungen zurück, doch war bis zur Herausgabe des Berichtes hierüber noch keine völlige Heilung erfolgt.

Es muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß bei einer ganz fehlenden oder nur schwachen Wirkung des verwendeten Phagen schon in vitro bei der therapeutischen Anwendung kein Erfolg erwartet werden kann.

Wegen Nichtbeachtung dieses Grundsatzes verliefen auch die ebenfalls an Kindern angestellten Versuche von POCKELS (1927) erfolglos. Dieser bezog seinen Therapiephagen von der „Deutschen Bakteriophagen-Gesellschaft“, die ein in Tablettenform hergestelltes Präparat zur prophylaktischen und therapeutischen Verwendung empfahl. Hiermit behandelte er 6 Kinder im Alter von 1—3 Jahren, die alle eine chronische Pyurie, teilweise mit atypischen Colibakterien hatten. Vorversuche in vitro mit den von 3 Kindern isolierten Erregern ergaben auch bei mehrmaliger Überimpfung nicht die geringste Wirkung der Tabletten. Jedes Kind erhielt per os immer drei Tabletten auf einmal, wieviel im ganzen, wird nicht angegeben. Irgendein Erfolg konnte nicht festgestellt werden, und die Kranken reagierten klinisch in keiner Weise auf die Behandlung. Dieses negative Ergebnis kam für den Autor anscheinend nicht überraschend, denn vorher angestellte theoretische Überlegungen hatten es schon voraussehen lassen. Trotzdem kam POCKELS nach diesem Versuch zu dem Schlußurteil, daß die Phagentherapie nach seiner Ansicht bei den Pyurien „keinen praktischen Wert haben“ werde.

Der erste therapeutische Versuch mit Coliphagen beim Menschen geht auf COURCOUX und CORDEY (1922) zurück, die über einen Fall von Schwangerschafts-pyelonephritis berichteten, der nach ihren Beobachtungen überraschend günstig auf die Phagenanwendung ansprach. D'HERELLE selbst stellte das coliphagenhaltige Filtrat her, von dem einmalig 5,0 ccm subcutan injiziert wurden. Außerdem wurden 15,0 ccm mittels Katheter in die Blase eingeführt. Irgendwelche andere Therapeutica kamen nicht zur Anwendung. Der Effekt dieser Behandlung zeigte sich 48 Stunden nach Phagzuführung im Absinken des Fiebers und einsetzender Gesundung, die trotz Verzicht auf eine entsprechende Diät eine dauernde war. Im Jahre darauf teilten BECKERICH und HAUDUROY (1923) ihre Erfahrungen über weitere 11 Fälle, nämlich 8 Erwachsene und 3 Kinder, mit. Es handelte sich um mittelschwere Fälle von Colicystitis und Colipyelitis, die, größtenteils schon lange Zeit bestehend, mehrmals erfolglos behandelt worden waren. Die verwendeten Phagen hatten sie aus dem Harn zweier Graviditäts-pyelitiden gewonnen. Sie gaben 1,5—2,0 ccm bei Erwachsenen und 0,75 ccm Phagen bei Kindern subcutan unter die Haut der Hüfte oder des Armes. Es wurden nur solche Fälle behandelt, bei denen das Lysin aggressiv auf den jeweiligen Erregerstamm wirkte. Zur Unterstützung der Injektionsbehandlung empfahlen sie außerdem das direkte Einbringen des Phagen in die Blase oder das Nierenbecken. In 6 Fällen, darunter alle Kinder, wurde völlige bakteriologische und klinische Heilung erzielt, in zwei Fällen erfolgte bedeutende

klinische Besserung, und von den drei Mißerfolgen war einer durch Fehlen der Bakteriophagenwirkung auf den Erregerstamm erklärt, während in einem weiteren die Untersucher ungenügende Dosierung für den Nichterfolg der Behandlung verantwortlich machten. In einigen Fällen wurden als Nebenwirkung Reaktionen, wie lokale Reizerscheinungen, Schwellung und Rötung der Injektionsstelle, ebenso allgemeine Reaktionen in Form von Schweißausbrüchen beobachtet. In den Fällen, in denen die Behandlung von Erfolg begleitet war, trat die Heilwirkung überraschend schnell ein, als ob sich im Organismus ähnliche Vorgänge abspielten wie im Reagensglas.

Ein Bericht von ROHMER und BERG (1925) läßt sich kaum bewerten, weil sich keinerlei Angaben über Methodik der Anwendung und Dosierung des Phagen vorfinden. Bei 5 akuten Pyelitisfällen erreichten Verfasser 3 Heilungen nach Einspritzung des Filtrates, während bei 7 chronischen Fällen überhaupt kein Erfolg erzielt werden konnte.

LEHNDORFF (1924) gewann seine Therapiephagen durch Filtration aus Stühlen und Harn von Kindern mit Cystitis und Darmaffektionen. Sie zeigten im Kulturverfahren ausgesprochene Wirkung gegen *B. SHIGA-KRUSE*, *FLEXNER* und deutliche Wirksamkeit gegen einige *Colistämme*. Die Einverleibung erfolgte stets nur intravesical nach Entleerung der Blase mittels Katheter und darauffolgender Einfüllung von 10—20 ccm des Filtrates. Bei saurem Harn wurde durch innere Verabreichung von Alkali oder durch gleichzeitige Eingießung von *Natr. bicarb.*-Lösung in die Blase eine neutrale oder leicht alkalische Reaktion herbeigeführt. Eine subcutane Einverleibung des Phagen wurde nicht vorgenommen. Auffallend prompten Erfolgen standen Versager gegenüber, ohne daß sich derzeit ein sicherer Grund hierfür finden ließ. In anderen Fällen blieb nach anfänglicher Besserung unter Klärung des Harns und Abnahme von Sediment und Bakterien ein Rest von Blasenkatarrh zurück, der durch eine weitere Phagentherapie unbeeinflußt blieb. Bei zwei akuten Fällen, von denen einer vergeblich mit *PREGLScher* Jodlösung behandelt worden war, trat schnelle Heilung ein, während ein seit 6 Jahren bestehendes Cystitisrezidiv durch Bakteriophagen unbeeinflußt blieb. Kein Erfolg trat ferner bei einer schweren Pyurie eines 9 Monate alten Knaben ein. In einem anderen Fall trat nach Einleitung der Therapie schnelle Entfieberung ein, doch blieben etwas Sediment und Bakteriurie zurück. LEHNDORFF sah damals schon die Hauptschwierigkeiten der Behandlung im Resistentsein oder Resistentwerden der Erreger und bezeichnete als das wichtigste Ziel bei der Behandlung, einen gegen möglichst viele *Colistämme* wirksamen und besonders gegen den eigenen Krankheitskeim gerichteten polyvalenten Bakteriophagen herzustellen.

LARKUM (1926), der eingehende Untersuchungen über die Vorgänge bei der Bakteriophagenwirkung in der Blase anstellte, über die schon berichtet wurde, erzielte bei der Behandlung von vier Patienten mit Cystitis und Pyelitis befriedigende Erfolge, denn er sah in allen Fällen völlige Heilung.

ZDANSKY (1925) beobachtete 20 Fälle mit Coliinfektionen der Harnwege, darunter 15 von mehr oder weniger chronischer Natur und zu wiederholten Malen mit anderen Methoden erfolglos behandelt. 5 Fälle waren akute Erkrankungen. Die verwendeten Phagen waren nach einem von ihm angegebenen Verfahren aus Abwässern isoliert worden und wirkten alle spezifisch auf den jeweiligen Erregerstamm. Zunächst wurde durch Darreichung von Alkali per os

für die alkalische Reaktion des Harns gesorgt. Dann wurde nach Einführen des Katheters die Blase mit physiologischer Kochsalzlösung so lange gespült, bis das Spülwasser klar erschien, worauf sofort anschließend in die leere Blase 50 bis 200 ccm des konzentrierten bakteriophagen Filtrates instilliert und bei Beteiligung des Nierenbeckens noch je 5,0 bis 10,0 ccm mittels Ureterenkatheters in das Nierenbecken gespritzt wurden. Dieses wurde mehrmals in Intervallen von 1—2 Tagen wiederholt. Von den 20 Fällen wurden 6 klinisch und bakteriologisch geheilt. In 3 von diesen Fällen kamen außerdem noch Chemotherapeutica zur Abwendung, doch ließ sich das Sterilwerden des Harnes unmittelbar auf die Phagenwirkung zurückführen. Ob bei den übrigen Fällen wenigstens eine Besserung des Zustandes erreicht wurde, wird nicht berichtet.

PETROVA (1928) behandelte 5 Fälle von refraktärer Colicystitis und erzielte sofort nach Einsetzen der Behandlung Besserung sämtlicher klinischer Erscheinungen, doch ergab die bakteriologische Kontrolle nur in 2 Fällen dauernde Keimfreiheit. Bei ihnen allein kann also von wirklicher Heilung gesprochen werden, während die anderen 3 nur gebessert wurden.

DALSACE (1926) wählte für die Phagenbehandlung nur unkomplizierte, durch Coli und Staphylokokken hervorgerufene Harninfektionen aus, während Fälle mit mechanischen Hindernissen oder Fremdkörpern im Harntrakt als ungeeignet ausgesondert wurden. Stets wurde der Behandlung eine Lösungsprobe *in vitro* vorausgeschickt. Bei Colipyelonephritiden machte der Verfasser jeden zweiten Tag eine subcutane Injektion mit 2,0 ccm des Filtrates; gleichzeitig bekam der Patient 2—3mal 10—20 ccm per os und in die Blase. Die subcutane Injektion wurde auf 3—4mal beschränkt, um einer Antikörperbildung vorzubeugen. Bei Staphylokokkeninfektionen beschränkte er sich auf eine 3malige Zuführung mit eintägigem Zwischenraum subcutan und in die Blase in gleicher Menge wie bei der Coliinfektion. Das Ergebnis dieser Behandlung war folgendes:

17 akute oder chronische Fälle von Colipyelonephritis.

Bakteriologisch geheilt	2 Fälle
Klinisch geheilt oder gebessert	8 Fälle
Kein Behandlungserfolg	7 Fälle

Von den 7 Mißerfolgen waren in 5 Fällen die aus dem Urin herausgezüchteten Colistämme *in vitro* nicht lysabel. Im übrigen zeigten die akuten Fälle eine bessere Heilungstendenz als die chronischen und die älteren Kranken wiederum eine bessere als die jüngeren Patienten. Im ganzen waren die Behandlungserfolge bei den Staphylokokkeninfektionen des Harntraktes besser als die der Coliinfektionen. Das Ergebnis stellte sich hier folgendermaßen dar:

9 Fälle von Staphylokokkenpyelonephritis und 2 Mischinfektionen.

nur Staphylokokken	{	bakteriologisch geheilt	6 Fälle
		klinisch geheilt	1 Fall
		kein Behandlungserfolg	2 Fälle
Mischinfektion	{	bakteriologisch geheilt	1 Fall
		unbeeinflussbar	1 Fall

Bei den beiden Mißerfolgen der reinen Staphylokokkeninfektion ließ sich kein passender Phage finden. Da bei den Patienten mit Coliinfektionen meist auch eine gleichzeitige Erkrankung des Darmtraktes bestand (chronische Appendicitis, Ruhr, chronische Obstipation usw.), wurde diese gleichzeitig mitbehandelt,

ein Vorgehen, auf dessen Wichtigkeit in jüngster Zeit FRISCH wiederum hingewiesen hat. DALSACE machte bessere Ergebnisse für die Zukunft davon abhängig, daß es gelingt, Phagen von höherer Virulenz als die von ihm benutzten zu erhalten.

EFTIMESCU und JONESCU (1928), die aus dem Harn von an Colipyelitis Erkrankten einen Therapiephagen isolierten und zur Behandlung von 7 Kranken benutzten, erzielten ähnliche Resultate wie DALSACE. Sie gaben in kombinierter Behandlung an 3 aufeinander folgenden Tagen 1,0, 2,0 und 4,0 ccm subcutan, gleichzeitig 10,0, 20,0 und 40,0 ccm per os sowie die gleichen Mengen in die Blase. Neben 2 Heilungen und 2 klinischen Besserungen blieben 3 Fälle unbeeinflussbar. Nähere Angaben über die Prüfung des Phagen in vitro fehlen.

Das Problem der Beschaffung guter Anticoliphagen suchte der Norweger J. A. VOSS (1929) zu lösen, indem er den Inhalt von Faulkammern untersuchte, ein Verfahren, das vor ihm schon ZDANSKY geübt hatte. Er fand, daß bei Verwendung der Filtrate verschiedener Faulkammern fast in allen Fällen eine vollständige Lyse der aus den Krankenurinen isolierten Colibacillen zu erzielen war. Vor jeder Behandlung stellte er nach D'HERELLES Vorschrift eingehende Versuche über die Virulenz der zur Behandlung vorgesehenen Phagen an. Auch in jenen chronischen Fällen, in denen andere Untersucher bisher keine wirksamen Phagen hatten bereitstellen können, fand er in seinen unerschöpflichen Faulkammerfiltraten brauchbare Stämme, so daß unter 100 chronischen Cystopyelitiden nur in 5 Fällen keine vollständige Lyse der ursächlichen Erreger möglich war. Leider war es nicht bei allen von ihm behandelten Fällen möglich, die Behandlungsergebnisse zu kontrollieren. Den Hauptwert legte Voss neben der Auswahl virulenter Stämme auf eine unterstützende Zuführung von Alkalien, um dem Bakteriophagen ein ihm zusagendes Medium im Harn zu schaffen. Diese Alkalisierung soll schon vor der eigentlichen Behandlung beginnen, noch über 8 Tage nach Abschluß dieser fortgeführt werden, und erst wenn der Harn eine Alkalität von p_H 7,6—8,0 anzeigt, darf mit der Applikation des Phagen begonnen werden. Dabei bevorzugte er die Injektion. Er gab an 3 aufeinander folgenden Tagen je 1,0 ccm subcutan und 10,0 ccm intravesical. Von 59 behandelten Patienten wurden 28 nachuntersucht, und unter diesen 16 als völlig steril befunden (60% Erfolge), was unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden muß, daß es sich fast ausschließlich um chronische Fälle handelte. Bezeichnenderweise boten auch Kinder gute Behandlungsergebnisse, während sie bei Männern ausgesprochen schlecht waren.

Dem Vorgehen von Voss folgend, stellte auch MOLTKE (1931) sich seine Phagen aus Abwässern her und behandelte damit 29 Kranke mit Colipyelitis. Nur in 5 von im ganzen 46 untersuchten Fällen gelang die Herstellung von passenden Phagen nicht. Wieweit eine völlige Sterilität bei den einzelnen Behandelten erreicht wurde, wird nicht mitgeteilt. Jedenfalls konnte bei 11 von den 29 Patienten keine Heilung erzielt werden, während bei den anderen z. T. chronischen Fällen wenigstens eine klinische Besserung erreicht werden konnte. Als besonderer Erfolg wird die bakteriologische und klinische Heilung zweier fieberhafter Pyurien angeführt.

Aus den vorliegenden Berichten geht hervor, daß bei akuten Fällen z. T. recht gute Erfolge erzielt werden konnten, während bei chronischen Zuständen noch mancherlei Schwierigkeiten zu überwinden sind. Das geht auch noch aus

folgenden Berichten hervor. NYBERG (1930) versuchte die Phagenbehandlung sowohl in akuten wie in chronischen Fällen von Colipyelitiden. Seine Feststellung, daß in chronischen Fällen die Resultate ungünstiger seien, einmal weil es schwer sei, immer wirksame Phagen zu finden, besonders wenn mehr als ein Colistamm bei einem Patienten auftritt, bestätigt nur die Ansicht seiner Voruntersucher. Er berichtet in diesem Zusammenhang über einen Patienten, der seit etwa 3 Jahren an einer Colipyelitis litt, und bei dem die bakteriologische Untersuchung drei verschiedene Colistämme nachweisen konnte. Unter der Behandlung gelang es zwar, zwei dieser Stämme zum Verschwinden zu bringen, was mit klinischer Besserung einherging; ein Bakterienstamm aber blieb zurück, weil ein passender Phage nicht gefunden werden konnte. Der Verfasser meinte, eine Verbesserung der Ergebnisse in Zukunft sei abhängig von einer verbesserten Technik der Phagengewinnung und -anwendung.

MACNEAL (1931) bezeichnet daher größte Sorgfalt und Sachkenntnis, dann aber auch Rücksicht auf die Grenzen der Phagotherapie überhaupt als die Grundlage der Behandlung. Er selbst verfügt über eine ausgedehnte Erfahrung auf allen Behandlungsgebieten, worüber er in gesonderten Arbeiten Mitteilung machte; unter anderem auch über seine Methode zur Behandlung kindlicher Harninfektionen. Jeder Behandlung geht eine eingehende Laboratoriumsarbeit voraus, in der ein geeigneter Bakteriophage gegen den Erregerstamm des Patienten durch serienweise Kulturpassagen zu einer hohen Stärke entwickelt wird. In dieser Zeit erfolgt schon die Vorbereitung des Patienten, der unter leichter Diät und starker Flüssigkeitszufuhr im Bett gehalten wird. Gleichzeitig wird der Urin durch Gaben von Kaliumcitrat (alle 4 Stunden eine Dosis) auf ein etwa neutrales Niveau eingestellt. Sind die bakteriologischen Arbeiten abgeschlossen und befindet sich auch der Patient in einem geeigneten Zustand, dann wird die Phagenbehandlung mit subcutanen Injektionen von 0,5, 1,0 und 2,0 ccm Bakteriophagen an aufeinanderfolgenden Tagen eingeleitet. Am 2. oder 3. Tage wird zusätzlich unter strenger Aseptik durch einen kleinen, weichen Katheder ungefähr 10,0 des mit 100 ccm steriler Kochsalzlösung verdünnten Phagen in die Blase eingebracht. Dann erhält der Kranke wieder seine Diät mit viel Flüssigkeit und Beeinflussung der Urinreaktion wie bisher. Die direkte Einspritzung des Phagen in das Nierenbecken lehnt MACNEAL ab, obgleich auch hier gute Resultate gesehen wurden. Einmal ist dies Verfahren technisch zu schwer durchzuführen, außerdem kann es aber durch den Katheter zu unerwünschten Reizungen der Harnwege kommen.

48 Stunden und noch einmal 5 Tage nach der Instillation erfolgt eine bakteriologische Untersuchung des Urins auf Bakterien. Gewöhnlich lassen sich dann noch ein paar lebende Erreger nachweisen. Jetzt wird ungefähr 100 ccm destilliertes Wasser mit 10 ccm einer 1%igen Silbernitratlösung in die Blase eingebracht; nach 24 Stunden wird diese Prozedur noch einmal wiederholt. 2 Tage nach der letzten Silbersalzbehandlung wird eine bakteriologische Harnuntersuchung gemacht, der Patient darf aufstehen und die Alkalibehandlung wird auf eine solche mit Phosphorsäure umgestellt. Bei einer abschließenden Urinuntersuchung wird der Harn sich dann als steril erweisen. Diese Behandlungsmethode erinnert stark an die von ZDANSKY schon sehr viel früher gemachten Vorschläge, durch eine an die Phagenmedikation anschließende Behandlung mit Desinfizienzien die etwa noch überlebenden, aber zunächst spärlichen

resistenten Keime durch diese kombinierte Kur zu vernichten. MACNEAL ist mit den durch seine Behandlungsmethode erzielten Erfolgen außerordentlich zufrieden.

COWIE und HICKS (1932) veröffentlichten in einer umfangreichen Arbeit genaue Angaben über ihre Behandlungsmethoden und die von ihnen geübte Art der Filtratbereitung. Außerdem bringen sie ausführliche Krankengeschichten über 46 behandelte Patienten mit Coliinfektionen der Harnwege. Die Verfasser halten in ihrem Laboratorium ständig etwa 10 verschiedene Phagenstämme bereit, unter denen oftmals ein für die Behandlung geeigneter zu finden ist. Dieser muß dann noch durch die üblichen Überimpfungen an den Patientenerregerstamm angeglichen werden. Läßt sich keiner der fertigen Bakteriophagen gebrauchen, dann muß in oft mühsamer Laboratoriumsarbeit ein solcher aus Abwässern hergestellt werden. Aber diese Arbeit macht sich gerade bei resistenten Fällen reichlich bezahlt. So dauerte einmal die Herstellung des Filtrates nahezu 2 Monate, aber 3 Tage nach Behandlungsbeginn war der Urin des Patienten auch steril. In einem anderen Fall von schon 30jähriger Dauer verschwand nach Herstellung und Anwendung des richtigen Phagen nicht nur der faulige Urin, sondern auch die Trübung und Mehrzahl der entzündlichen Elemente im Urin. Während der Bereitung des Phagen soll schon mit der Alkalisierung des Urins begonnen werden. Die Kranken erhalten eine basenreiche Nahrung und daneben *Natr. bicarb.* und *Natr. citric.* Die naheliegende und schon von anderer Seite aufgeworfene Frage, ob denn eine Heilung des Patienten nicht vielleicht schon auf die Alkalisierung allein zurückzuführen sei, beantworten die Autoren dahingehend, daß auch bei vielen langwierigen Fällen schöne Erfolge erzielt wurden, die allen anderen Behandlungsmethoden einschließlich Alkaligaben getrotzt hatten.

Die Verfasser wendeten den Bakteriophagen subcutan und intravesical an, entschieden sich aber schließlich für die kombinierte Methode, nachdem festgestellt worden war, daß durch gleichzeitige Injektion und Blaseninstillation nicht nur sichere Erfolge zu erzielen sind, sondern sich auch die Krankheitsdauer erheblich verkürzen läßt. Sie gaben an 3 alternierenden Tagen subcutane Injektionen von 2,0—3,0 ccm in den Arm und Instillationen von 8,0—10,0 ccm in die Blase. Diese Behandlungsart kann, wenn nötig, öfters wiederholt werden, bis der Urin klar ist. Bei der Blasenpülung kommt der Kranke mit gefüllter Blase zur Behandlung und wird hier katheterisiert. Etwa 6 Stunden vorher und nachher ist das Trinken einzustellen.

Die Ergebnisse der Behandlung sind als durchaus gut anzusprechen. Unter 18 akuten Infektionen wurden alle Patienten mit einer Ausnahme in durchschnittlich 6,4 Tagen steril, doch trat in einem Fall nach 13 Tagen ein Rückfall auf. Die Einzelbetrachtung der Fälle zeigt, daß, je früher ein Fall in Behandlung kam, desto eher auch ein Erfolg zu verzeichnen war. Bei 5 akuten rekurrierenden Infektionen wurde in allen Fällen Bakterienfreiheit des Harns erreicht. Ein Rückfall nach 4 Monaten kann wohl kaum der Behandlungsmethode zur Last gelegt werden.

Weniger günstig lauten die Ergebnisse bei 24 chronischen Infektionen. 11 zeigten eine völlige klinische und bakteriologische Heilung, 6 erlitten nach der ersten Behandlung einen Rückfall, der aber durch eine nochmalige Behandlung völlig ausgeheilt werden konnte, 4 Fälle genasen klinisch, doch ließ

sich die Bacillurie nicht völlig beseitigen, und in nur 3 Fällen konnte kein Einfluß, weder auf den klinischen noch bakteriologischen Zustand erzielt werden.

Auf Grund dieser recht schönen Behandlungserfolge, die wohl nur durch sorgfältige bakteriologische Vorarbeiten sowie eine gewissenhafte Behandlung eines jeden einzelnen Patienten zu erreichen waren, äußern die Verfasser die Ansicht, daß praktisch alle Coliinfektionen heilbar sind, wenn nur ein passender Bakteriophage gefunden werden kann.

KRUEGER, FABER und SCHULTZ (1930) sind indessen anderer Meinung und äußern überhaupt Zweifel an der Wirksamkeit des Bakteriophagen. Sie führen eine Reihe von 98 sorgfältig beobachteten Fällen von Harninfektionen bei Kindern an. Die ursächlichen Colibakterien wurden in jedem Fall aus dem Urin herausgezüchtet und nur solche Fälle zur Behandlung herangezogen, die phagenempfindliche Erreger enthielten. In der Hälfte der Fälle ließen sich Autobakteriophagen verwenden. Erwies sich der Phage als zu schwach, so wurde er durch Überimpfen verstärkt. Die Behandlung bestand in subcutanen Injektionen und Instillationen in die Blase. Von 16 chronischen Infektionen, die mit Abwasserphagen behandelt wurden, zeigten 3 eine schnelle Besserung, 11 eine stufenweise Besserung, und 2 sprachen auf die Behandlung überhaupt nicht an. Unter 19 ebenfalls chronischen Fällen, die aber mit einem Autobakteriophagen behandelt wurden, war ein rascher Erfolg in einem Fall, stufenweise Besserung in 14 und kein Erfolg in 4 Fällen zu beobachten. Die Untersucher sind diesen Erfolgen gegenüber jedoch außerordentlich skeptisch und wollen sie dem Phagen selbst nicht zuschreiben. In 6 chronischen Fällen von Pyelocystitis, die mit einem gereinigten, ein Minimum von Bakterienprotein enthaltenden Bakteriophagen behandelt wurden, konnte nämlich keinerlei Effekt beobachtet werden, während sie bei einer späteren Behandlung mit einem ungereinigten Präparat sofort ansprachen. Die Verfasser sehen also in der Phagentherapie nur eine modifizierte Vaccinebehandlung. Die oftmals außerordentlich schnell nach Phagenzuführung auftretenden Besserungen scheinen dem jedoch zu widersprechen.

Neben dieser Skepsis gegenüber der bakteriophagen Wirksamkeit steht noch ein durchaus ungünstiger Behandlungsbericht von HELLSTRÖM (1933). Dieser bediente sich bei seinen Behandlungsversuchen der oben schon einmal beschriebenen Methode von Voss, der über 60% Erfolge bei fast durchweg chronischen Fällen berichten konnte. HELLSTRÖM benutzte nur hochvirulente Phagen. Die 30 behandelten, ebenfalls vor allem chronischen Fälle bestanden aus 24 Frauen und 6 Männern, wobei ein Kind mit eingeschlossen ist. In etwa der Hälfte der Fälle handelte es sich um unkomplizierte Pyelonephritiden oder Cystopyelitiden, in 6 Fällen um unkomplizierte Cystitiden, in einem um eine vesicale Bakteriurie; die übrigen Fälle waren durch Stein, Hydronephrose, Prostatitis oder Prostatahypertrophie kompliziert. Von diesen gelang es nur in 3 Fällen (bei 2 unkomplizierten Cystitiden und der vesicalen Bakteriurie), Bakterienfreiheit zu erreichen. Bei einem dieser geheilten Fälle trat dann später noch ein unbeeinflussbares Rezidiv auf. Zwei unkomplizierte Pyelonephritiden wurden gebessert, bei allen übrigen ließ sich nur zum Teil eine vorübergehende Besserung der Symptome und Verminderung der Bakterien beobachten. In 6 Fällen trat, offenbar in Zusammenhang mit einer Verminderung der Colibakterien eine sekundäre Infektion mit Staphylokokken und Streptokokken

ein, die jedoch in der Regel nach einiger Zeit verschwanden. Auf Grund der Überlegung, daß der Mißerfolg vielleicht auf die Ausbildung von Antiphagen zurückzuführen sei, wurde in einigen Fällen auch noch die Blaseninstillation ohne subcutane Injektion vorgenommen. Aber auch hier sah der Verfasser keine besseren Resultate. Außer dem Hinweis auf die wechselnde Zusammensetzung des Krankenmaterials bei den verschiedenen Untersuchern und der möglichen Entstehung von Antiphagen vermag HELLSTRÖM keine Erklärung für seine von anderen Autoren abweichenden Ergebnisse zu geben.

WEHRBEIN und NERB (1935) meinen, Coliinfektionen seien verhältnismäßig leicht mit Phagen erfolgreich zu behandeln. Bevor man sich aber eine sichere Technik erworben habe, seien Mißerfolge unvermeidbar. Nach vielen Versuchen ist es den Untersuchern gelungen, sich eine solche anzueignen. Der verwendete Phage soll in 3—5 Stunden etwa eine Billion Colierreger pro Kubikzentimeter zur Auflösung bringen. Eine verlängerte Kultur im Thermostaten darf kein zweites Wachstum der Bakterien hervorrufen. Im übrigen soll der Phage in möglichst großer Menge und so konzentriert wie möglich an den Infektionsherd herangebracht werden. Bei infiziertem Nierenbecken geschieht dies durch einen Ureterenkatheter. Ist die Blase infiziert, so wird mindestens 50,0 ccm in die leere Blase unter Vermeidung aller Antiseptica eingefüllt. Von 34 so behandelten Fällen waren 10 akute Pyelitisfälle, von denen 7 durch eine einmalige Behandlung geheilt wurden, während bei den restlichen 3 nur eine klinische Besserung erreicht wurde. Von den 24 übrigen nicht akuten Fällen blieben 6 Versager, die übrigen wurden geheilt oder gebessert. In 2 Fällen, in denen eine endgültige Heilung nicht herbeizuführen war, gelang es wenigstens, die Kranken aus einem höchst bedrohlichen Stadium herauszuführen. Bei einem von ihnen, es handelte sich um einen 57jährigen Mann mit schwerer Pyelonephrose, konnte dieser durch die Phagenbehandlung operationsreif gemacht werden. Bei guter Wirksamkeit des Phagen und genügender Anwendung sahen die Verfasser in kürzester Zeit — oft innerhalb von 24 Stunden — ohne Beteiligung des Kranken eine Heilung eintreten.

PIKKARAINEN (1934), von dessen bakteriologischen Untersuchungen schon an anderer Stelle die Rede war, behandelte 10 ausnahmslos chronische Colipyelitiden. Vor Beginn der Behandlung erhielten die Patienten in 24 Stunden 8—20 g Alkali (Natr. bicarb. und Natr. citric. ää). Andere Medikamente wurden nicht gegeben. Die Zuführung des Phagen erfolgte peroral, parenteral und intravesical. In 15 Fällen gab er an drei aufeinanderfolgenden Tagen 1 bis 2 ccm subcutan oder intramuskulär und am 4. Tage 10 ccm in die entleerte Blase. In 4 Fällen wurde über 7—10 Tage hin je 10 ccm des Filtrates per os und intravesical verabreicht. Eine vollständige klinische und bakteriologische Heilung wurde in 7 Fällen erreicht, 6 Fälle wurden gebessert, während in den übrigen 6 Fällen ein Erfolg ausblieb. Als Nebenwirkungen bei parenteraler Behandlungsweise traten bisweilen Temperatursteigerungen über 39°, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Übelkeit und örtliche Reaktionen auf.

SONNENSCHNEIN (1935) rechnet immer dann mit einem Behandlungserfolg, wenn es gelingt, einen für den infizierenden Erregerstamm hochwirksamen Phagen zu finden. So teilt er einen Fall mit, der seit mehreren Monaten an einer schweren Cystopyelitis mit zeitweise äußerst schmerzhaften Blasenkrämpfen litt. Irgend-eine Besserung durch andere Therapeutica war bisher nicht gelungen. Da ein

passender durch Kulturpassagen verstärkbarer Phage sich unter den im Laboratorium bereit gehaltenen Stämmen befand, konnte die Behandlung bald eingeleitet werden. Diese bestand in zwei Gaben von je 2,0 ccm Coliphagen an zwei Tagen intramuskulär, je 20,0 ccm in die vorher mit Kamillentee gespülte Blase und je 20,0 ccm per os. Anschließend daran noch einmal 3 Tage lang Bakteriophagen per os. Die gleichzeitige Medikation mit Natr. bicarb. wurde noch 7 Tage nach der letzten Phagengabe fortgesetzt. Bereits am 2. Tage ließen sich aus dem Harn nur noch spärliche Flatterformen züchten, und am 4. Tage zeigte sich der Harn völlig steril. Da dieser Zustand anhielt und die Beschwerden sich besserten, konnte der Patient bald als völlig geheilt entlassen werden. Einen anderen als typisch bezeichneten Fall bringt LIPPELT (1938), der in der Behandlung nach SONNENSCHNEINs Angaben verfuhr. Es handelte sich um eine Patientin, die schon seit 17 Jahren häufig an Blasenbeschwerden gelitten hatte und nach einer anginösen Erkrankung mit einer neuen Attacke von Colipyelitis die Klinik aufsuchte. Nach der oben beschriebenen Alkalisierung wurde mit der parenteralen, peroralen und intravesicalen Phagenzuführung begonnen, worauf am 4. Behandlungstage Keimfreiheit des Urins auftrat. Die Alkalizufuhr wurde noch etwa eine Woche fortgesetzt, und dann konnte die Patientin nach mehrfachen Kontrolluntersuchungen die Klinik als völlig geheilt verlassen.

In einem durchaus günstigen Sinne äußerte 1938 SONNENSCHNEIN sich auch über die Phagenbehandlung auf der 26. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für innere Medizin, in der er nähere Angaben über seine allgemeinen Erfahrungen und die von ihm geübte Behandlungsmethode machte.

Seine Erfahrungen werden völlig bestätigt durch die Untersuchungen von FRISCH (1925 und 1936), der schon im Jahre 1925 über seine ersten günstigen Ergebnisse berichten konnte. Damals hatte er die Behandlung vorwiegend an solchen Fällen von chronischer Cystopyelitis versucht, bei denen mit der üblichen Therapie kein Heilungserfolg erzielt werden konnte. Er behandelte 7 weibliche Patienten, aus deren Harn Kulturen angelegt und dann gegen mehrere Bakteriophagenstämme geprüft wurden. Die Phagen von jeweils größter Wirksamkeit wurden ausgewählt und zur Behandlung verwendet. Als Ausgangsmaterial bediente er sich verschiedener Stoffe, wie Hühnerkot, Abwasser und Stuhlfiltrate. Der entsprechende Phage wurde in einer Menge von 4—8 ccm mittels Ureterenkatheter in das Nierenbecken eingebracht, welche Behandlung nach 3—4 Tagen wiederholt wurde. Bei nur geringen gleichzeitigen Blasenveränderungen glaubte er von besonderen Blaseninstillationen im Hinblick darauf absehen zu können, daß nach Entfernen des Katheters genügend Bakteriophagenflüssigkeit aus dem Nierenbecken nachläuft. Bei stärkeren Entzündungserscheinungen und Trabekelbildung ließ er jedoch 20—30 ccm längere Zeit in der Blase einwirken. Mit jeder anderen Behandlung wurde in dieser Zeit ausgesetzt. In 6 Fällen erreichte er völlige Sterilität des Harns und Heilung, während es in dem einen Fall nur gelang, die erkrankte Niere keimfrei zu machen.

Diese vielversprechenden Resultate auch bei hartnäckigen Fällen bewogen FRISCH zu weiteren Versuchen, über die er 11 Jahre später berichtete (1936). Als reiches Material standen ihm die Fälle der urologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik in Wien zur Verfügung. Für die Therapie benutzte er 18 aus verschiedenen Materialien gewonnene Bakteriophagenstämme, von denen der eine oder andere gegebenenfalls an den betreffenden Erregerstamm durch

Kulturpassagen angepaßt wurde. Im ganzen wurden 47 Fälle von Colipyelitis mit Phagen behandelt, darunter 30 Frauen, 15 Männer und 3 Kinder. Es handelte sich wieder ausnahmslos um Patienten, bei denen mit den üblichen therapeutischen Hilfsmitteln keine Erfolge zu erzielen waren oder die sich schon von vornherein in einem chronischen Stadium befanden. Außer in 2 Fällen, in denen eine instrumentelle Behandlung sich technisch nicht durchführen ließ (Kinder), wurde von subcutanen Einspritzungen abgesehen und das Lysin nur durch Ureterenkatheterismus in Mengen von 2—5 ccm lokal appliziert. Vor der Injektion wurde durch entsprechende Kost und durch Verabreichung von Natr. bicarb. oder Ureidin (4mal täglich 1 Kaffeelöffel voll) der Harn alkalisch gemacht. Die Häufigkeit der Einspritzungen richtete sich nach dem Ergebnis der kulturellen Harnuntersuchungen, die nach jeder Behandlung stattfanden. Von den 47 Fällen wurden 30 bakteriologisch und klinisch geheilt, bei 6 Kranken gelang nur eine wesentliche Besserung des Zustandes, 5 Fälle entzogen sich der weiteren Behandlung, und bei 6 Patienten kam es im Verlauf der Behandlung zur Resistenz des Erregerstammes. „Die Bakteriophagentherapie der chronischen Colipyelitis“, so schließt FRISCH seine Ausführungen, „stellt einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der Erkrankungen des Harntraktes dar und ist — vorausgesetzt die Erfüllung verschiedener Vorbedingungen — sicher von Erfolg begleitet. Diese Methode ist auf Grund ihrer günstigen Ergebnisse berechtigt, als therapeutisches Hilfsmittel in der Urologie aufgenommen zu werden im Kampf gegen die Coliinfektion, deren Behandlung oftmals auf die größten Schwierigkeiten stößt.“

Die Berichte über andere Anwendungsgebiete des Coliphagen sind bisher nur recht spärlich. So berichtete DAVID (1929) über die Behandlung akuter und chronischer Gallenblasenentzündungen mit Phagen, die sich als wirksam erwiesen haben soll. Die Behandlung derartiger Zustände mit Bakteriophagen hält er gegenüber den bisher schon angewendeten Impfstoffen für vorteilhafter, weil sie eine leichtere Anwendung und fehlende Nebenwirkungen bietet. Der Phage soll in lauwarmer alkalischer Flüssigkeit getrunken werden, wobei alle anderen Arzneimittel abzusetzen sind, insbesondere Desinfizienzien aller Art. Weiterhin ist die Anwendung von Darmeinläufen zur schonenden Darmentleerung als unterstützendes Mittel zu empfehlen. Nach Verabfolgung von 2 bis 3 Ampullen wurde schon meist ein Behandlungserfolg beobachtet, doch betrug die jeweilige Gesamtdosis der Behandlung 10 Ampullen. Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden.

Obgleich bestätigende Nachuntersuchungen bisher nicht vorliegen, ließe sich doch denken, daß bei der Widerstandskraft des Coliphagen gegen die hemmende Wirkung der Galle eine spezifische Einwirkung am Ort der Entzündung möglich ist, nur dürfte die kulturelle Identifizierung des jeweiligen Erregerstammes, die für eine spezifische Therapie unerläßlich erscheint, bei der Entzündung der Gallenblase meistens auf Schwierigkeiten stoßen.

FREDMANN (1933) wandte unter besonderen Umständen den Bakteriophagen bei einem Fall von Peritonitis an, die im Gefolge einer schweren Appendicitis mit Perforation auftrat. Nach der chirurgischen Eröffnung der Bauchhöhle fand man neben dem gangränösen Appendix eine beträchtliche Menge eitrig-Flüssigkeit in der Peritonealhöhle vor. Bei der bakteriologischen Untersuchung fand man vorwiegend Colikeime. Nach Entfernung des Blinddarmes schüttelte

man in die Bauchhöhle reichlich Bakteriophagenflüssigkeit, bespülte auch die Operationswunde kräftig, drainierte und verschloß durch Naht. Nach etwa 40 Stunden hörte die Flüssigkeitsabsonderung auf, das Drain konnte nach 60 Stunden entfernt werden, und es trat baldige Genesung ein. Ob diese nun ausschließlich auf die Phagenwirkung zurückzuführen ist, das bleibt natürlich eine offene Frage.

Auch MORRISON und GARDNER (1936) gaben bei einer im Gefolge eines perforierten Appendix auftretenden Komplikation Bakteriophagen. Diesmal handelte es sich um einen infizierten Embolus, der einen massiven Kollaps der linken Lunge mit anschließendem Empyem erzeugte. Als Infektionserreger wurde *B. coli* festgestellt. Das Leben des Kranken erschien äußerst bedroht, chirurgische Maßnahmen wie Drainage vermochten ebensowenig wie wiederholte Irrigation mit physiologischer Kochsalzlösung die Nekrose und Eiterung im Thorax aufzuhalten, und so wurde, da jedes Mittel recht zu sein schien, zu einem Coliphagen gegriffen. Unmittelbar, d. h. innerhalb von 24 Stunden nach der Phagenanwendung, besserte sich der Krankheitszustand wesentlich, und der lebensgefährliche Zustand ging in einen chronischen Prozeß über. Die Autoren nehmen unter Erwägung der Frage, ob es sich nicht vielleicht um eine indirekte Wirkung infolge von Antikörperbildung gehandelt habe, an, daß im Hinblick auf die schnelle Besserung doch eine spezifische Wirkung stattgefunden habe.

Der mehrfach angeregten Verwendung des Coliphagen bei Coliseptikämien scheint ein Tierversuch von ELLAVA (1930) zu widersprechen, der Kaninchen intravenös die kleinste tödliche Menge einer 18stündigen Bouillonkultur von *B. coli* injizierte. Der Tod der infizierten Tiere trat innerhalb von 3—4 Tagen ein. Die intravenöse Injektion verschiedener Colibakteriophagendosen in Mengen von 5,0 ccm bis zu einer Verdünnung von 1 : 800000 6 Stunden nach der Infektion bewirkte keinerlei Heilwirkung. Auch eine rascher erfolgende oder gleichzeitige Phageninjektion blieb wirkungslos. Eine Schutzwirkung gegen die tödliche Coliinfektion ließ sich nur erzielen, wenn Bakterien und entsprechende Phagen vorher in vitro gemischt wurden, und sei es auch nur für eine ganz kurze Zeit. Hier handelte es sich aber offenbar um eine Neutralisierung der Bakterien durch den Bakteriophagen in vitro. In vivo schien eine solche nicht möglich zu sein.

Trotzdem berichtet MACNEAL (1931) über die erfolgreiche intravenöse Injektion eines Coliphagen bei einer Blutinfektion mit gleichzeitiger Nierenbeckenthrombophlebitis bei einer jungen Frau. Die auf die intravenöse Phagenzuführung folgenden Schüttelfröste und das hohe Fieber waren aber so besorgniserregend, daß diese Methode nur in ganz verzweifelten Fällen zur Anwendung kam.

Eine Vermeidung der starken Reaktionen nach intravenöser Injektion soll nach einer neueren Mitteilung von MACNEAL und Mitarbeitern (1934) durch den Gebrauch eines Asparaginpräparates möglich sein. Die Anwendung dieses von ihnen hergestellten Standardphagen soll deswegen noch erfolgversprechend sein, weil die Colierreger, die genügend Virulenz besitzen, um eine Septikämie hervorzurufen, im allgemeinen dem Phagen gegenüber sich als empfindlicher erweisen als die in Blase und Darm vorkommenden. In 5 untersuchten Fällen von Colibakterienseptikämie zeigte sich der aus dem Blut kultivierte Erreger

ihrem Stammbakteriophagen gegenüber als empfindlich. Ob jedoch eine wirkliche Beziehung zwischen der Virulenz des Erregers und seiner Angreifbarkeit durch den Bakteriophagen besteht, kann aus diesen Beobachtungen allein wohl kaum gefolgert werden. Einer von den 5 behandelten Kranken wurde wieder völlig gesund, 2 wurden zwar von ihrer Sepsis geheilt, behielten aber ihre Bacillurie und 2 starben. Die Autoren erteilen den Rat, die Behandlung mit einem Stammbakteriophagen zu beginnen, zur selben Zeit aber im Laboratorium die Bereitung eines spezifischen Phagen zu betreiben, der dann so bald wie möglich an die Stelle des bisherigen Standardphagen treten soll.

6. Die Behandlung eitriger Infektionen mit Bakteriophagen.

Das Anwendungsgebiet des Phagen bei den verschiedenartigen eitrigen Zuständen ist sehr groß. Es umfaßt die mannigfaltigen örtlichen Infektionen der Haut, wie sie in den Bereich des Dermatologen, aber auch des Hals-Nasen-Ohrenarztes sowie des Ophthalmologen fallen, die Allgemeinerkrankungen, wie sie sich in der Septikämie und Bakteriämie darstellen, sowie die Osteomyelitis und schließlich das Gebiet der Wundbehandlung, bei der man ebenfalls versucht hat, den Phagen nutzbringend anzuwenden. Dieser ausgedehnten Anwendungsmöglichkeit des Phagen wird aber eine gewisse Beschränkung durch die Tatsache auferlegt, daß es schwierig ist, virulente und polyvalente Bakteriophagen für die vielen Streptokokkenstämme zu erhalten, so daß man bisher gezwungen war, sich mehr oder weniger auf die reinen Staphylokokkeninfektionen, gegebenenfalls noch auf die Mischinfektionen mit *B. coli* zu beschränken.

Über die Anwendung von Phagen bei Blutinfektionen mit Staphylokokken liegen einige Berichte vor, die in ihrer Gesamtheit keine bedeutenden Erfolge aufweisen, doch sind in einigen Fällen die Untersucher von der günstigen Wirkung des Phagen überzeugt.

DAVIDOUD (1929) behandelte eine Frau mit einer von einem Brustdrüsenabsceß ausgehenden Septikämie mit positiver Blutkultur und multiplen pyämischen Herden zunächst mit Antistaphylokokkenvaccine und peroralen und lokalen Bakteriophagengaben. Diese Behandlung blieb außer auftretenden Shockerscheinungen völlig ohne Wirkung. Später erhielt die Patientin 50 ccm Autobakteriophagen in 350 ccm Serum intravenös injiziert. Die erwartete schwere Reaktion blieb aus, und schon am nächsten Tag trat wesentliche Besserung ein, der eine schnelle Heilung folgte.

GOSSET (1929) wandte dieselbe Behandlung bei einem 26jährigen Mann mit Staphylokokkenpyämie, schwerer Phlegmone und Funikulitis an. Er gab 5,0 ccm Staphylokokkenbakteriophagen in 350 ccm Kochsalzlösung intravenös. Der Erfolg war außerordentlich gut, indem es gelang, den Kranken aus seinem schweren Zustand herauszubringen. Die endgültige Heilung zog sich allerdings noch über einige Zeit hin.

STOUT (1931) berichtete über ein 16jähriges Mädchen mit einer infizierten Sinus cavernosus-Thrombose. Diese Erkrankung soll nach einer angeführten Statistik fast stets tödlich sein. In diesem Fall traten am 32. Tage meningitische Symptome auf. Aus Blut und Liquor konnten Staphylokokken gezüchtet werden. Nach wiederholten Punktionen und intralumbalen Injektionen mit Bakteriophagen wurde schließlich eine Heilung erreicht. Dasselbe Verfahren

führte indessen bei einem zweiten Fall zu keinem Erfolg, angeblich soll er zu spät zur Behandlung gelangt sein.

BRULÉ und SAUVÉ (1932) berichteten über die Heilung einer Staphylokokkenseptikämie nach Phagenmedikation und Bluttransfusion. Der schwere Zustand des Kranken, der schon über zwei Jahre andauerte, war durch multiple Abscesse, Osteomyelitis des Oberschenkels, Kniegelenkempyem und Lungenabsceß gekennzeichnet. Die Blutkultur war positiv. Die Verfasser nahmen eine Bluttransfusion vor und infizierten 3,0 ccm eines Staphylokokkenphagen in 120 ccm Serum. Die darauffolgende Reaktion war außerordentlich schwer, aber nach Amputation des Beines wurde schließlich Heilung erreicht.

RÉCAMIER und SOBIESKI (1935) hatten einen Mann in Behandlung, bei dem sich im Anschluß an einen Nackenkarbunkel eine schwere Allgemeininfektion entwickelt hatte. Die zweimalige Blutkultur ergab jedesmal Staphylokokken als Erreger. Neben toxischinfektiösen Allgemeinerscheinungen, die sich über drei Monate hinzogen, wurden Lokalisationen in Schulterblatt, Lunge, Nieren und Hüftgelenk festgestellt. Alle anderen zur Verfügung stehenden Mittel hatten hier versagt. Nach intravenöser Injektion von 10,0 ccm Bakteriophagen in eiweißarmem Medium trat erstmalig Besserung auf, der nach einer zweiten Injektion die Heilung folgte.

MAC NEAL und Mitarbeiter haben sich eingehend mit der Phagenbehandlung der Blutinfektionen befaßt. Dabei kommen diese Untersucher zum Schluß, daß der Phage keineswegs als souveränes Heilmittel bei derartig schweren Zuständen zu betrachten ist, aber sie haben von seiner Anwendung in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen doch oftmals gute Wirkungen ausgehen sehen. Wichtig ist für den intravenösen Gebrauch die Verwendung eines eigens hierfür hergestellten Phagen, dessen Nährböden kein Protein enthalten dürfen. Als Stickstoffquelle hat sich das Asparagin als wertvoll erwiesen. Der auf diesen Nährböden gewonnene Phage soll möglichst polyvalent sein, doch ist es trotzdem notwendig, eine frühzeitige bakteriologische Diagnose zu stellen, um die spezifischen Phagen zur Anwendung bringen zu können. Die Anfertigung eines solchen benötigt etwa 2—8 Tage. Während dieser Zeit wird zunächst ein fertiger Stamm-bakteriophage verwendet.

Bei der intravenösen Anwendung des Phagen hat sich eine langsame Steigerung der Dosis als nützlich erwiesen. Man beginnt mit geringen Mengen von etwa 1,0 bis 5,0 ccm in zunächst 10facher Verdünnung, gibt dann am nächsten Tage mehrmalige ansteigende Dosen von etwa 0,5 ccm des unverdünnten Phagen ab und steigert die Menge so lange, bis Schüttelfröste und starke Allgemeinreaktionen auftreten. Die Verfasser gaben steigende Dosen von 0,5—10,0 ccm als höchste Einzelgaben und erreichten in $\frac{3}{4}$ stündigem Abstand eine Gesamtmenge von 10 ccm am Tage. Nach Auftreten eines Shocks wurde die Behandlung dann für 20 Stunden unterbrochen, um dann aufs neue wieder mit geringen Dosen begonnen zu werden.

Neben der intravenösen Injektion fand auch eine lokale Behandlung mit dem Phagen statt, und zwar in solchen Fällen, in denen die Septikämie ihren Ursprung von einer oberflächlichen Wunde genommen hatte. In diesem Fall wurde der Phage in reichlichen Mengen in die Wunde selbst eingebracht und in ihrer Umgebung subcutan injiziert.

Nach dem Gebrauch der Phagen — richtunggebend für die Dosierung war hier die fast wöchentlich angelegte Blutkultur — wurde oftmals ein Absinken der Temperatur und das Verschwinden der Bakterien aus Blut, Eiter oder Exsudaten beobachtet. Operative Eingriffe wurden erst nach vorhergegangener Phagenbehandlung ausgeführt. Auch nach Abklingen der Infektion fand noch etwa 3 Monate lang eine weitere Phagenbehandlung statt. Die Verfasser behandelten 1932 15 Patienten mit Staphylokokkenbakteriämie. Von diesen starben 8, 7 wurden geheilt. Aber auch in den günstig endenden Fällen war der Krankheitsverlauf recht langwierig. Die Zahl der insgesamt im Laufe der Jahre behandelten und geheilten Patienten wird auf etwa 50—55% angegeben.

Bei Septikämien der Kinder waren MACNEALS (1931) Erfahrungen noch weniger gut. Bei einem 20 Monate alten Mädchen mit multiplen Abscessen auf der Kopfschwarte, hoher Temperatur und reibendem präkordialem Geräusch wurde eine Blutinfektion mit *Staphylococcus aureus* festgestellt. Die örtliche Anwendung des Phagen durch Einbringen in die offene Wunde und subcutane Injektionen brachten zwar eine gewisse klinische Besserung, aber nach zwei Wochen trat plötzlich der Tod ein. Das Perikard war mit dickem Eiter gefüllt, in dem der *Staphylococcus* in Reinkultur zu finden war.

Ein 15jähriger Schüler wurde mit hoher Temperatur, Schmerzen in Hüfte, Knöchel und Arm, petechialen Hautblutungen und reibendem Geräusch über dem Herzen eingeliefert. Die Blutkultur enthielt *Staph. aureus* in großer Menge. Eine über 3 Wochen durchgeführte Phagenbehandlung brachte zunächst klinische Besserung und eine negative Blutkultur. Die Schmerzen in den Extremitäten hörten auf und das Röntgenbild zeigte keine Knochenherde. Auf der anderen Seite dehnte sich die Perikarditis aber immer mehr aus. Eine Punktion förderte eine dünne eitrig-seröse Flüssigkeit zutage, in der reichlich Staphylokokken zu finden waren. Auch dieser Patient starb. Bei beiden Fällen bestand offensichtlich die perikardiale Lokalisation schon vor Beginn der Phagenbehandlung, und der Verfasser empfiehlt in solchen Fällen möglichst frühzeitige Injektion des Phagen direkt in den Herzbeutel. Trotz der häufigen Mißerfolge ist MACNEAL der Ansicht, daß der Bakteriophage bei sachgemäßer Anwendung eine so schwere Erkrankung wie die Staphylokokkenbakteriämie zu heilen vermag. Für die Behandlung der Streptokokkensepsis empfiehlt er jedoch die Verwendung von antitoxischem Streptokokkenserum, das bessere Resultate zu versprechen scheint als der Bakteriophage.

Immerhin ist der Bericht von DUTTON (1926) über drei Fälle von Streptokokkensepsis zu erwähnen. Bei dem ersten Fall, der von allein zur Ausheilung kam, wurde bei Isolierung des Erregers ein Phage erhalten, der Streptokokkenkeime zur Auflösung brachte. In einem zweiten Fall von Streptokokkensepsis wurde dieser Phage injiziert und nach dieser Behandlung schnelle Heilung beobachtet. Bei diesem Patienten war nach der Genesung ebenfalls ein wirkungsvoller Phage aus dem Blute zu isolieren. Im dritten Fall verlief die gleichartige Behandlung erfolglos, und weder vor noch nach der Injektion des Therapiephagen konnte ein wirksames lytisches Prinzip aus dem Blute gewonnen werden. Ebenso ließ sich eine Lyse des Krankheitserregers durch den Phagen *in vitro* nicht erreichen, worauf auch seine Wirkungslosigkeit bei der Behandlung zurückgeführt wurde.

Welche Wirkung dem Bakteriophagen bei einer Septikämie zukommt, ist bisher nicht entschieden. Eine Auflösung der Erreger im Blutstrom ist wegen der hemmenden Wirkung des Serums und der schnellen Speicherung des Phagen in den „Körperfiltern“ (KLIENEGER) nicht wahrscheinlich. MACNEAL und Mitarbeiter (1932) sehen daher die Hauptwirkung des Phagen in der Beschleunigung der Phagocytose durch die Endothelzellen, einer Hemmung der Bakterienvermehrung in den Organen und einer schnelleren und vollständigeren Verdauung der phagocytierten Erreger, wie sie es im Kaninchenversuch feststellen konnten. Das sind aber nur vorläufige Annahmen, die eines weiteren Beweises im Tierexperiment bedürfen.

Die Wirkung des Phagen auf eine künstlich erzeugte Streptokokkenmeningitis prüften KOLMER und RÜHLE (1933) im Tierversuch. Von 16 unbehandelten Kontrollkaninchen starben die meisten schon innerhalb von 24 Stunden. Ebenso starben drei Tiere, die mit Zisternendrainage und anschließender intrazisternaler Injektion von Bakteriophagen behandelt wurden, an einer schnell verlaufenden Meningitis mit Septikämie. Zwei Kaninchen jedoch, die nach der Zisternendrainage (in 12stündigen Abständen wiederholt) den Phagen sowohl intrazisternal wie intrakarotideal erhielten, blieben am Leben. Desgleichen zwei Tiere, die nach der Zisternendrainage nur eine intrakarotideale Phageninjektion erhalten hatten.

SCHLESS (1932) behandelte einen Fall von menschlicher Staphylokokkenmeningitis. Nach einer eingehenden Durchsicht der Literatur kommt der Verfasser zum Schluß, daß eine Staphylokokkenmeningitis der von ihm behandelten Art ohne Ausnahme zum Tode führt. In dem genannten Falle zeigte die eitrige Spinalflüssigkeit an drei aufeinander folgenden Tagen eine Reinkultur des Staph. aureus, die Blutkultur blieb aber steril. Injektionen von Meningokokkenserum blieben erfolglos, doch schienen die ausgeführten Lumbalpunktionen ein Fortschreiten der Entzündung aufzuhalten. Auf die intraspinale Phagenzuführung am 4. Tage, bei der zweimal täglich 10—40 cem injiziert wurden, schwanden innerhalb von 24 Stunden die toxischen Symptome, die Nackensteifigkeit ließ nach, und die Spinalflüssigkeit wurde bakterienfrei.

STROUT (1933) berichtete ebenfalls über die Behandlung zweier Kranker, die an Staphylokokkenmeningitis litten, mit Bakteriophagen. Beide Patienten wurden gesund, doch gibt der Autor keine Einzelheiten.

Bei der Behandlung einer Staphylokokkenmeningitis, einer Komplikation der Osteomyelitis der Lendenwirbelsäule benutzte BARANGER (1932) ebenfalls einen Staphylokokkenphagen. In der Spinalflüssigkeit fanden sich bei der Occipitalpunktion Staphylokokken und Eiter. Nach wiederholten Injektionen von Bakteriophagen und operativer Behandlung des Eiterprozesses trat Heilung ein.

DUNLAP (1935) schrieb ebenfalls die erfolgte Heilung einer Staphylokokkenmeningitis eines 8jährigen Kindes der Anwendung eines Staphylokokkenphagen zu. Zweimal am Tage wurde lumbalpunktiert und schon frühzeitig der homologe Phage direkt intraspinal injiziert. (Zweimal allerdings auch 10 cem von 1 : 4000 verdünntem Akriflavin.) An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wurden je 5 cem des spezifischen Phagen injiziert. Nach der zweiten Injektion wurde der Liquor unter gleichmäßigem Sinken der Temperatur bis zur Norm bakterienfrei, und es trat völlige Gesundung ein.

Auch über die Phagenbehandlung der Osteomyelitis liegen einige Berichte vor. So sah BARBOSA (1923) bei der Behandlung einer mit Pyelitis verbundenen Osteomyelitis, bei Verwendung der von GRATIA gezüchteten Staphylokokkenphagen gute Erfolge. In gleicher Weise äußerte sich TAVERNIER (1930), der eine akute Osteomyelitis des Vorderarmes bei einem 4 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kinde mit einer einmaligen Injektion von 2,5 ccm in die Vene behandelte und unmittelbar danach einen Rückgang der lokalen und allgemeinen Symptome beobachtete. RICE (1928) gibt an, bei 11 Osteomyelitisfällen habe die Phagenbehandlung in 4 Fällen glänzende Resultate gegeben, in 3 Fällen gute, und in 4 Fällen sei die Behandlung erfolglos gewesen. Die Anwendung hat nach RICE nur dann einen Wert, wenn in der Wunde keine nekrotischen Knochen vorhanden sind.

LAPINTE (1931) berichtete über einen 20jährigen Mann mit einer Osteoperiostitis der Mittelhand und eitriger Arthritis eines Mittelhandfinger gelenkes sowie einem entsprechenden Herd am Ulnarköpfchen der entgegengesetzten Seite, der auf das untere Radioulnargelenk übergegriffen hatte. Infolge des subakuten Verlaufes wurden die Herde viermal punktiert und anschließend Staphylokokkenphagen eingespritzt. Das Verschwinden aller Infektionsherde innerhalb von zwei Wochen führte Verfasser auf die Phagenmedikation zurück. Nach 3 Monaten war der Kranke mit voller Funktion geheilt.

BUTOIANU und COSTESCO (1933) behandelten einen 28jährigen Patienten, der an einer Schädelosteomyelitis mit cerebralem Absceß litt. Die Temperaturen hielten sich zwischen 38 und 39°, das Allgemeinbefinden war schlecht. Durch die lokale Anwendung von Bakteriophagen fiel die Temperatur nach 4 Tagen auf 37°, das Ödem verschwand und die Wunde heilte.

BAGLEY und KELLER (1932) berichteten über die Behandlung von 10 Osteomyelitisfällen mit Bakteriophagen. 3 Fälle, wo neben den Staphylokokken noch andere Erreger nachgewiesen wurden, wurden nur mit feuchten Bakteriophagenkompressen behandelt. Diese Behandlung war völlig erfolglos. 3 durch Septikämie komplizierte Fälle wurden mit bakteriophagengetränkten Kompressen und intravenösen Injektionen behandelt. Ein Patient wurde gesund, die anderen zwei starben. 4 Fälle einer komplizierten Osteomyelitis erhielten feuchte Verbände, subcutane und intramuskuläre Injektionen. Ein Kranker starb an einer von einer Schädelosteomyelitis ausgehenden Meningitis, die anderen zeigten gute Behandlungsergebnisse. Die Autoren äußern die Ansicht, daß Fälle von unkomplizierter Osteomyelitis durch die Behandlung günstig beeinflußt zu werden scheinen.

ALBEE (1933) konnte in 94% von Fällen einer akuten und chronischen Osteomyelitis die spontane Entwicklung eines spezifischen Bakteriophagen beobachten, welchen Vorgang er in Einklang mit D'HERELLES Theorie für die Heilung verantwortlich machte. In weiteren 3% konnte er einen homologen Phagen im Laboratorium züchten und in die Wunde einbringen, und nur in 3% der Fälle (*Strept. haemolyticus*) war dies nicht möglich. Aber auch hier entstand sehr oft, wenn auch sehr spät, ein spezifischer Phage im Eiter. Um die Phagenentstehung in der Wunde zu begünstigen und voll zur Wirkung kommen zu lassen, bediente er sich der ORRSchen Osteomyelitisbehandlung, die er später mit einer Phagenbehandlung kombinierte: Mittels elektrischem Bohrer wird die Markhöhle des Knochens eröffnet, das Mark weit über die Erkrankungszone hinaus bloßgelegt, und dann die Wundhöhle mit einer Füllmasse aus Paraffin

und Vaseline gefüllt. War es möglich, schon vor der Operation den spezifischen Phagen festzustellen, so wird dieser unmittelbar in die Knochenhöhle so eingebracht, daß möglichst die ganze Wundfläche mit ihm in Berührung kommt. Gelingt die Bereitung des Phagen erst später, dann erfolgt seine Zuführung in die Wunde mittels eines Gummikatheters, dessen eines Ende durch die Füllmasse hindurch in die Tiefe geleitet wird, während das andere Ende durch den Gipsverband hindurch nach außen mündet. Durch diesen Katheter werden 1—2mal wöchentlich die Bakteriophagen eingespritzt. Im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden glaubt Verfasser eine zweifellose Überlegenheit dieser Behandlung beobachtet zu haben, und bei statistischer Bewertung der Fälle ergab sich eine beträchtliche Abkürzung der Heilungsdauer. Von der Anwendung spezifischer Phagen erwartet der Verfasser eine der besten Waffen zur Bekämpfung chirurgischer Infektionen.

Außerordentlich zahlreich sind die Behandlungsberichte über oberflächliche und tiefe lokale Staphylokokkeninfektionen der Haut, wie Furunkel, Karbunkel, Acne, Sycosis vulgaris usw., aber genau so zahlreich sind auch die Behandlungsvorschläge, die jeder Untersucher für besonders wirkungsvoll hält.

CPOLLARO (1931) gewann seine Bakteriophagen aus dem Abwasser. Er empfiehlt, in jedem einzelnen Fall den Therapiephagen vor der Verwendung auf seine Wirkungsstärke zu prüfen. Er soll eine 24stündige Bouillonkultur in 6 Stunden zur Lyse bringen. Am praktischsten ist es, im Laboratorium einen aus verschiedenen Stämmen hergestellten Mischphagen bereitzuhalten, so daß umfangreiche Vorarbeiten vor der Behandlung nicht nötig sind. Aber auch bei Verwendung solcher polyvalenter Phagen soll der Lyseversuch *in vitro* nicht verabsäumt werden. Die meisten Mißerfolge in der Behandlung sind einmal darauf zurückzuführen, daß der Therapiephage die entsprechenden Krankheitskeime überhaupt nicht anzugreifen vermag, oder daß im Verlauf der Behandlung unbeeinflussbare Bakterienstämme die übrigen überwuchern und unbeeinflusst weiterwachsen. SAUVÉ und JAQUEMAIRE (1929) bezeichnen die Anwendung von Autophagen als das ideale Verfahren, doch verwendeten sie selbst die polyvalenten auf 80 verschiedene Staphylokokkenstämme wirksamen GRATIASchen Phagen, mit denen sie gute Erfolge erzielten.

Die Anwendung des Phagen kann so geschehen, daß er durch bakteriophagengetränkte Kompressen direkt auf den Krankheitsherd aufgelegt, mit feiner Nadel direkt hinein oder auch in näherer oder weiterer Entfernung von ihm in die Haut injiziert wird. GOUGEROT und PEYRE (1925) injizierten bei Furunkulose, Sykosis usw. in jede kleine Pustel ein wenig von dem Bakteriophagen und deckten dann phagengetränkte Kompressen darüber. Am folgenden Tage zeigte sich starke Reaktion der behandelten Stellen; die Pusteln waren vergrößert und die Umgebung gerötet. Aber schon 48 Stunden später begann die Eintrocknung und Heilung. Diese Behandlung wiederholten sie unter Umständen etwa 8 bis 10mal alle zwei Tage, um vergessene oder neu aufgetretene Stellen nicht zu übersehen. Auf diese Weise sahen sie auch bei hartnäckigen und jahrelang bestehenden Erkrankungen gute Erfolge. GRATIA und JAUMAIN (1929) empfehlen, um nach der Heilung eine dauernde Immunität zu erreichen, den Phageninjektionen große Mengen von Staphylokokkenantigen in anderer Form folgen zu lassen. Sie benützten die von GRATIA und DATH vorgeschlagenen sog. „Mykolytate“. Das sind durch Streptothrixschimmelpilze aufgelöste Emulsionen von

Staphylokokken, die atoxisch sind, ihre Antigeneigenschaften aber behalten. SAUVÉ und JAQUEMAIRE streben eine direkte Einführung des Phagen durch Injektion oder Spülung in den Krankheitsherd an. In allen Fällen, in denen eine örtliche Beeinflussung der Erreger nicht möglich ist, bedienen sie sich der intravenösen Injektion. Bei chronischen Erkrankungen nahmen sie im Falle der Anwesenheit von Antiphagen einen autogenen Bakteriophagen, nachdem der Organismus durch Eigenblutinjektionen sensibilisiert worden war. LARKUM (1929) empfiehlt bei Furunkulosis und verwandten Zuständen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2,0 ccm subcutan und lokale Applikation mit feuchten Verbänden. Bei Gesunden bewirkt der Phage keinerlei Reaktionen, häufig jedoch bei Kranken mit Staphylomykosen. Hier werden sie als ein prognostisch günstiges Zeichen angesehen. Beobachtungen über die Folgeerscheinungen nach subkutanen Phageninjektionen bei einer größeren Zahl von Patienten ergaben folgende Ergebnisse:

Keinerlei Folgeerscheinungen	60 Patienten	42%
Geringe örtliche Reaktion mit Erythem und Schmerzhaftigkeit . . .	72	„ 47%
Allgemeinreaktionen mit Temperatursteigerung und Krankheitsgefühl	15	„ 10%
Ernsthaftere Folgeerscheinungen	2	„ 1%
Kein Bericht	59	„ —

CIPOLLARO (1931) zieht die direkte Applikation des Phagen am Krankheitsherd der subcutanen Injektion an entfernter Stelle vor. Bei nur subcutanen Injektionen sah er nur dürftige Ergebnisse.

Bei Furunkulose injiziert er den Phagen täglich in Dosen von 0,25—0,5 ccm in den Herd, bis er verschwindet. Daneben tritt die subcutane Einverleibung in täglichen Dosen von 1,0 oder 2,0 ccm, je nach Dauer der Erkrankung. Wird nur ein einzelner Furunkel behandelt, so genügen für gewöhnlich 3—4 Injektionen von etwa 2,0 ccm direkt in den Herd hinein. Handelt es sich um eine rekurrende Furunkulosis von langer Dauer, dann gibt Verfasser etwa 30 Injektionen zu je 1,0 ccm subcutan.

Bei Sycosis vulgaris wird der Phage nach Prüfung seiner spezifischen Wirksamkeit ebenfalls in mehrmaligen Injektionen (bis zu 30 Stück) zu je 1,0 ccm subcutan in den Arm gegeben. Gleichzeitig wird er täglich auf das infizierte Hautgebiet aufgetropft oder mit Kompressen aufgelegt.

Da die Injektion in einen eitrigen Prozeß im allgemeinen doch recht schmerzhaft ist, versetzt JAQUEMAIRE (1930) das phagenhaltige Filtrat mit einer 10%igen Novocainlösung. Doch darf das Anaestheticum erst kurz vor Anwendung zum Filtrat hinzugefügt werden, weil letzteres sonst bei zu langer Einwirkung seine Wirksamkeit verliert.

GALLI (1933) rät ebenfalls die Behandlung am Orte der Infektion an. Der Bakteriophage wird bei Infiltraten in die Mitte und die Umgebung des Entzündungsherdes eingespritzt. Bei bereits eingetretener eitriger Einschmelzung empfiehlt er zunächst Punktion mit einem kleinen Troikart oder einer dicken Injektionsnadel und Spülung der Absceßhöhle mit Bakteriophagen. Anschließend wird in die Umgebung noch einmal Phagenflüssigkeit injiziert. Je zeitiger die Behandlung einsetzt, desto eher ist auch die Heilung beendet.

Der in einen Absceß oder eine Infiltration eingespritzte Phage bewirkt nach vorübergehender Lokalreaktion rasche Erweichung und Verflüssigung der nekro-

tischen Massen, leichte Entleerung des Eiters oder auch völlige Resorption ohne Narbenbildung. Kommt es zum Durchbruch des Eiters nach außen, dann bildet sich auch hier im Gegensatz zur Incision nur eine feine, nach einiger Zeit unsichtbar werdende Narbe.

Die Beurteilung von Behandlungsberichten der Staphylokokkeninfektionen ist, wie LARKUM schreibt, außerordentlich schwierig. Diese Erkrankungen sind in ihrer Dauer und Schwere so verschieden, daß Kontrollen bei Behandlungsversuchen kaum herangezogen werden können. Es müßte eigentlich jeder einzelne Patient für sich betrachtet werden, um einen einigermaßen sicheren Eindruck von der eventuellen Phagenwirkung zu erhalten. POCKELS (1927) ist jedoch in der Lage, über einen Versuch zu berichten, dessen Zustandekommen dem Zufall zu verdanken ist, und der gute Vergleichsmöglichkeiten bietet. Durch eine Unachtsamkeit erhielten 8 Kinder im Alter von 1—12 Jahren eine geringe Menge einer mit Staphylokokken verunreinigten Lösung intracutan in den Unterarm injiziert. Alle Kinder zeigten fast die gleichen Krankheitserscheinungen und einen sehr ähnlichen Fieberverlauf. Am 3. Tage erhielten die klinisch am schwersten erscheinenden 4 Fälle je 3 Tabletten eines Staphylokokkenphagen. Dieser zeigte *in vitro* eine unzweifelhafte Wirkung auf den entsprechenden Erregerstamm. Die behandelten Kinder heilten schneller als die unbehandelten, obgleich letztere zunächst ein klinisch besseres Bild gezeigt hatten. Der Zeitunterschied in der Heilung bei den beiden Kindergruppen (wobei die ähnlichsten Fälle immer einander gegenübergestellt wurden) betrug zugunsten der Behandelten 10,3 und 4 Tage. Ein Kind, das schon eine Furunkulose durchgemacht hatte, wurde auf Grund seiner erworbenen Immunität eher gesund als das entsprechende phagenbehandelte. Zieht man die wenig sachgemäß erscheinende Applikation des Phagen in Tablettenform per os noch in Betracht, dann scheint in diesem Versuch der Nutzen der Phagenbehandlung weitgehend bewiesen zu sein. Bei den übrigen, im folgenden mitgeteilten Fällen, fehlt es naturgemäß an solchen Kontrollen, und die Berichte müssen so aufgenommen werden, wie der Beobachter sie aufgefaßt hat.

HAUDUROY, CAMUS und DALSACE (1926) behandelten 103 Fälle verschiedenster Staphylokokkenerkrankungen, wie Furunkel, Nasen-, Ohr-, Nieren-, Blasenerkrankungen mit einem kräftigen Bakteriophagen. In jedem Fall wurde ein Lyseversuch *in vitro* mit dem aus dem Krankheitsherd herausgezüchteten Erreger angestellt. Die Behandlung bestand in 2—3 subcutanen Injektionen von 2,0 ccm in 24stündigem Zeitabstand, entfernt vom Krankheitsprozeß und einer lokalen Behandlung durch Injektion einiger Tropfen des Filtrates um oder in nicht eingeschmolzene Furunkel sowie der Applikation phagengetränkter Kompressen auf offene eiternde Herde; weiterhin in örtlichen Spülungen, Gurgelungen, Einlegen von Gazedrains usw. Jede andere Behandlung wurde abgesetzt. In etwa 76% der Fälle sahen die Verfasser Dauerheilungen auch bei vorher erfolglos mit Vaccinen behandelten Fällen. Die chronischen Zustände zeigten eine weniger gute Beeinflussbarkeit als die akuten.

JASIEŃSKI (1926) behandelte 40 Fälle verschiedener Infektionen zunächst mit subcutanen Injektionen. Die Erfolge waren dabei durchaus schlecht. Bei incidierten Abscessen sah Verfasser jedoch nach örtlicher Behandlung ein sehr viel schnelleres Ausheilen, als er es sonst zu sehen gewohnt war. Gute Dienste leistete die lokale Phagentherapie auch bei Lippen- und Nasenfurunkeln.

BLUM und PEYRE (1929) gingen bei der Behandlung einer hartnäckigen Acne so vor, daß die Pusteln zunächst punktiert, dann ausgedrückt, leicht massiert und mit intracutanen und in die Herde direkt erfolgenden Injektionen eines polyvalenten Bakteriophagen behandelt wurden. Außerdem erfolgte oberflächliche Scarifikation der Haut und Auflegen von feuchten Verbänden mit Phagen. Bei ein- bis dreimaliger Wiederholung dieser Behandlung heilten auch sehr ausgedehnte und alte Fälle aus.

RAIGA (1929) berichtete über 45 mit Phagen behandelte Fälle von Furunkeln und Anthrax. Der polyvalente Phage enthielt Stämme gegen die übliche pyogene und die Darm- und Lungenflora. Er wurde subcutan und in den Herd injiziert sowie mittels Gazedrain in die Wunde gebracht. In 55% verschwanden die Schmerzen spontan innerhalb von 24 Stunden, in 72% innerhalb von 48 Stunden. In 95% hatte die Behandlung unmittelbare und gute Erfolge; in 84% trat Heilung ohne Rezidive ein. Bei den langsam heilenden Fällen oder bei auftretenden Rezidiven wurden stets Autophagen im Serum gefunden. In solchen Fällen leistete die Eigenbluttherapie eine gute unterstützende Hilfe, wodurch sich die genannten Erfolge noch bedeutend verbessern lassen. Nach RAIGA liegt der große Vorteil der Behandlung in der Vermeidung größerer Wunden, wie sie bei chirurgischem Vorgehen unvermeidlich sind, schmerzhafter Verbandwechsel, Maceration der Haut durch die dauernden feuchten Verbände und schließlich darin, daß bei Hand- und Fingerwunden eine Versteifung der Gelenke durch lange Ruhigstellung vermieden wird, was eine schnellere Arbeitsfähigkeit zur Folge hat.

Auch bei eitrigen Mastitiden konnte RAIGA gute Erfolge mit der Therapie erzielen. Auch hier erfolgte wieder Punktion unter örtlicher Novocainanästhesie mit einer genügend weiten Nadel, Entleerung des Eiters und vorsichtige Auswaschung der Eiterhöhle mit Phagenflüssigkeit. Bei Herausziehen der Nadel soll man einige Tropfen der Lösung durch den Stichkanal ausfließen lassen, um eine Infektion der gesunden Gewebe zu verhindern. Schon nach kürzester Zeit sind die Schmerzen verschwunden, und die Kranken können ohne Verband ihrer Beschäftigung nachgehen. Ist noch keine Einschmelzung des Herdes erfolgt, so erfolgt Injektion des Phagen in das entzündete Gewebe selbst oder auch subcutan an entfernter Stelle. Diese Behandlung verspricht schnelle Heilung und verhütet, da keine Wunde gesetzt wird, jede Entstellung der Brust.

SAUVÉ und JAQUEMAIRE (1929) injizierten den polyvalenten Bakteriophagen von GRATIA direkt in Furunkel, Karbunkel, Abscesse, Phlegmonen, Panaritien usw. und sahen bei 79 teilweise recht schweren Fällen nur 2 Mißerfolge. Bei einigen dieser Zustände handelte es sich um Mischinfektionen. Bei chronischen Staphylokokkenkrankungen halten die Verfasser die Behandlung für weniger zuverlässig und empfehlen in solchen Fällen ebenfalls eine unterstützende Eigenblutbehandlung sowie die Verwendung von Autophagen.

GRATIA und JAUMAIN (1929) sahen bei Anwendung des polyvalenten Bakteriophagen von GRATIA bei verschiedenartigen eitrigen Prozessen beschleunigte Entwicklung der Entzündung, Beseitigung der Schmerzen, Einschmelzung indurierter Stellen, rasche Verflüssigung und Entleerung des Eiters und Kleinheit der Narben. Über ihre Empfehlung von Staphylokokkenmykolytinen wurde schon berichtet.

LARKUM (1929) stellte die Berichte von 208 Furunkulosefällen zusammen, die in einem Verwaltungsbezirk während zweier Jahre mit dem GRATIASchen Phagen behandelt wurden. Das Präparat wurde in einem bestimmten Laboratorium hergestellt und in Ampullen zu 2,0 ccm zur subcutanen und in 20 und 50 ccm-Flaschen zur lokalen Anwendung an die Ärzte des Gebietes abgegeben. Die Behandlung bestand in zweimaliger Impfung mit je 2,0 ccm bei Furunkulose und zusätzlicher lokaler Applikation bei anderen Zuständen. Der Autor faßte die Resultate zuerst in Gruppen gemäß der Krankheitsdauer vor der Behandlung zusammen, doch kann auf Einzelheiten des Berichtes hier nicht eingegangen werden. Bei Zusammenfassung der Gesamtergebnisse ergibt sich folgendes Bild:

Zahl der Behandelten	208
Keine Rezidive 6 Monate oder länger nach Behandlung . .	88
„ „ 6 Wochen bis 6 Monate nach Behandlung	61
„ „ in weniger als 6 Wochen nach Behandlung	13 (162 = 78%)
Rezidive	46 (= 19%)
Einmalige leichte Rezidive und danach völlig gesund . . .	30
Gebessert, aber gelegentlich Rückfälle	10
Keine Besserung	6

Den 162 Behandlungserfolgen (78%) stehen also 46 mehr oder weniger ausgeprägte Rückfälle (19%) gegenüber. Die weitaus größere Zahl hiervon war aber im Vergleich zum früheren Zustand außerordentlich leicht. Traten bei solch einem Rezidiv mehr als zwei Furunkel auf, dann wurde eine nochmalige Behandlung durchgeführt. Dieser folgte dann gewöhnlich eine völlige Gesundung, soweit die Kranken weiterhin beobachtet werden konnten.

Von 10 behandelten Fällen mit Hordeolum blieben 5 über sechs Monate hin rezidivfrei, einer 2 Monate lang; bei dreien trat ein mildes und vorübergehendes Rezidiv auf, und in einem Fall war keine Besserung zu erzielen.

Bei Acne bewährte sich die Behandlung weniger gut, denn von 23 Fällen zeigten 13 keine Besserung, während die übrigen geheilt oder gebessert wurden. Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtswinkel zu betrachten, daß es noch keineswegs entschieden ist, ob mit Vernichtung der Staphylokokken bei der Acne nun wirklich auch das ursächliche Krankheitsmoment beseitigt wurde. Der Vaccinebehandlung gegenüber hält LARKUM den Bakteriophagen durchaus für überlegen.

SANZ Y BENITEZ (1930) behandelte verschiedenartige Staphylomykosen mit subcutanen Injektionen. Nur bei offenen Läsionen wurde auch auf die lokale Applikation zurückgegriffen. Bei Anthrax, Furunkel und Pyodermatitis wurden rasche Erfolge gesehen. Die Heilung erfolgte auffallend schnell, nämlich in 2 bis 3 Tagen.

RICE (1930) stützt sein Urteil über die Phagbehandlung auf 300 Fälle, über die er berichtete. In allen Fällen, ausgenommen die ersten 50, wurde ein polyvalenter Vorratsphage benützt, der durch Mischung verschiedener Filtrate gewonnen wurde. Bis auf wenige Ausnahmen erwies er sich ebenso wirksam wie die für jeden Fall besonders hergestellten Phagen. Wichtig für den guten Behandlungserfolg ist die enge Berührung zwischen Filtrat und Erregern, was durch geeignete Applikation in jedem Fall angestrebt werden soll. Die Entstehung von resistenten oder stärker pathogenen Erregern als die ursprünglichen wurde niemals beobachtet. 65 Fälle von Furunkeln und Karbunkeln wurden

mit ausgezeichnetem Erfolg in 55 Fällen behandelt, mit mittelmäßigen Ergebnissen in 5 und ohne Erfolg in 5 Fällen. 4 Mißerfolge mußten der Tatsache zugeschrieben werden, daß die in Frage kommenden Keime für den Bakteriophagen nicht empfänglich waren. Die Resultate bei Acne waren auch hier weniger gut. Von 35 behandelten Fällen konnte bei 13 völlige Heilung erzielt werden, bei 8 war noch ein schöner Erfolg zu sehen, während 7 keine Änderung zeigten. In 7 Fällen war die Behandlung unvollkommen, weil hier versuchsweise der Phage in Agargallerte gegeben wurde. Im ganzen sieht RICE in der Phagentherapie eine wertvolle Bereicherung der ärztlichen Hilfsmittel.

ALDERSON (1930) behandelte 10 Kranke mit Furunkulose und schwerer Acne. Der Phage war nur in 3 Fällen spezifisch; bei den übrigen Kranken wurde ein polyvalentes Präparat benutzt. Es wurden 2—3 subcutane Injektionen zu 1—3 ccm gegeben. Auch bei häufigeren Injektionen wurde kein Schaden gesehen. Die Resultate werden als durchweg gut bezeichnet. Örtliche Reaktionen nach der Injektion traten nur in zwei Fällen in Form von Rötung und Schwellung an der Stelle der Einspritzung auf.

GIACOBBE (1931) berichtete über die erfolgreiche Behandlung von 34 Patienten mit Eitergeschwülsten, Furunkeln, Panaritien und anderen Staphylokokken-erkrankungen. Der verwendete Phage war ein gegen die Mischinfektionserreger wirksames Präparat oder ein nur gegen Staphylokokken gerichteter Stamm-bakteriophage.

Einen käuflichen, fabrikmäßig hergestellten polyvalenten Phagen verwendete auch KAHN (1931). Jeden dritten Tag gab er 1—2 ccm. In 9 Fällen von Acne, 5 Furunkulosen, 1 Hordeolum, 1 Alveolarabsceß, 1 Decubitus, 1 Sycosis vulgaris, 1 Ischiorectalabsceß und einer impetiginisierten Trichophytie der Zehen sah er ermutigende Erfolge. Der Behandlungserfolg richtete sich neben der Wirksamkeit des Phagen und der Gründlichkeit der Behandlung nach dem Zustand des Patienten und dem Infektionstyp. In 50—90% der Fälle sah er eine Besserung, auch in solchen Fällen, die bisher jeder anderen Therapie widerstanden hatten.

Das therapeutische Vorgehen CIPOLLAROS wurde schon oben erwähnt. Bei dieser Behandlungsmethode sah er bei Staphylokokkenabscessen, Karbunkeln, Furunkeln, Acne vulgaris, chronischen Pyodermien, Impetigo contagiosa usw. gute Erfolge. Wenn er auch bei abgekapselten Eiterherden der Incision den Vorrang gibt, so sah er bei Furunkeln an Nase, Oberlippe und Wange im Phagen ein gefahrloses und nützliches Behandlungsmittel. Bei Karbunkeln sah er in nicht mehr als 24 Stunden eine Verflüssigung des Eiters, Schwinden von Schmerz und Krankheitsgefühl und merkbare Besserung. Nach Abheilung blieb nur immer eine ganz kleine weiße Narbe zurück. In vielen Fällen von rekurrerender Furunkulose konnte er beobachten, wie wertvoll der Bakteriophage bei der Herstellung einer bleibenden Immunität wirken kann. Die wenigen zur Behandlung kommenden Fälle von Impetigo contagiosa wurden innerhalb einer Woche durch lokale und subcutane Phagenanwendung geheilt. Auch bei der bullösen Form der Neugeborenen, die häufig tödlich verläuft, kann der Phage von großem Wert sein.

PACETTO (1931) behandelte 4 Furunkel, 5 Karbunkel, 4 Panaritien, 4 Schweißdrüsenabscesse, 8 Phlegmonen und 4 Mastitiden mit drei verschiedenen polyvalenten Phagen. Diese wurden mit feiner Nadel injiziert oder bei bereits

geöffneten Herden mit feuchten Umschlägen auf die Wunde gelegt. Von den 36 umschriebenen Infektionen heilten 11 in 2—4 Tagen, 15 in 5—8 und vier in 10—28 Tagen. Siebenmal öffneten sich die Eiterherde von selbst und kamen dann mit geringer Narbenbildung zur Ausheilung. In 23 Fällen erfolgte Resorption des Herdes. Bei 2 Mastitiden, 1 Panaritium und 1 Phlegmone mußte chirurgisch eingegriffen werden; 2 Fälle konnten nicht weiter beobachtet werden. Eine Verschlimmerung im Laufe der Behandlung trat in keinem Falle ein.

CHRIST (1931) benutzte den Phagen bei der Behandlung verschiedenartiger Staphylokokkeninfektionen neben der üblichen chirurgischen Therapie (Incision). Es fällt daher schwer, im einzelnen Fall zu unterscheiden, welchen Anteil am günstigen Ausgang des Leidens jeweils die Anwendung des Phagen hatte. Auf der anderen Seite wurden aber geradezu überraschende Heilungserfolge gerade in solchen Fällen gesehen, wo die sonstige chirurgische Therapie versagt hatte. Solch einen Fall führt der Autor an: Bei einem Kranken trat 4 Tage nach einer großen Strumaoperation eine schwere Infektion der Operationswunde auf, die sich trotz frühzeitiger Eröffnung und Drainage zu einer außerordentlich schweren Halsphlegmone entwickelte. Es handelte sich um Staphylokokken. Nach 8 Tagen hatte sich ein sehr ernstes Krankheitsbild herausgebildet mit hohen septischen Temperaturen und Schüttelfrösten. Am 10. Tage wurde mit einer Phagenbehandlung durch bakteriophagengetränkte Tampons und Phagenspülungen begonnen. Schon am nächsten Tage trat schlagartige Besserung ein, und 8 Tage nach Krankenhausaufnahme konnte der Patient bei sehr gutem örtlichen und Allgemeinbefinden entlassen werden. Noch zahlreiche andere Wundinfektionen, besonders schwer infizierte offene Frakturen mit langwieriger Eiterung und Absceßbildung, ferner Karbunkel und andere Staphylokokkeneiterungen wurden mit gutem Erfolg behandelt. Der Verfasser hält die Phagenbehandlung für eine vielversprechende Therapie, die es verdient, weiter angeendet und ausgebaut zu werden.

HAUDUROY (1931) ist der Auffassung, daß die Bakteriophagentherapie bei sachgemäßer Anwendung an rechtem Platze vortreffliches zu leisten vermag. Bei eitrigen Infektionen der Haut hält er 3—4 subcutane Injektionen von 3—4 ccm in 24stündigem Zeitabstand entfernt vom Infektionsherd für die beste Art der Anwendung. Als Ergänzung leistet die örtliche Applikation in Form von Umschlägen gute Dienste. Von den Staphylokokkenerkrankungen erwiesen sich alle oberflächlichen und tiefen Prozesse der Behandlung gleich gut zugänglich, nicht jedoch die Septikämien. Die Heilung erfolgt sehr rasch; meistens in 2—3, spätestens in 6—8 Tagen. In mehr als 900 verschiedenartigen Fällen sah der Verfasser etwa 70—79% Erfolge (REDON [1931] berichtete über 75—80% Erfolge bei gleichartigen Zuständen). Voraussetzung für eine erfolgversprechende Therapie ist die Bereitung eines wirklich guten Präparates, dessen Herstellung große Übung, Erfahrung und Gewissenhaftigkeit erfordert.

CIPOLLARO und SHEPLAR (1932) veröffentlichten die Behandlungsergebnisse von 108 von ihnen behandelten Pyodermien. Zur Anwendung kamen 2 polyvalente Staphylokokkenphagen. In jedem Fall erfolgte eine Prüfung mit dem jeweiligen Erregerstamm *in vitro*. Fiel diese negativ aus, so wurde eine andere Behandlung angewendet. Der Phage wurde durch subcutane Injektionen an entfernter Körperstelle oder in die Herde sowie durch Auftupfen und feuchte Verbände appliziert. Nur in wenigen Fällen traten örtliche oder allgemeine

Reaktionen nach der Injektion auf; diese wurden jedoch immer von einer Besserung im Befinden des Kranken gefolgt. Bei 28 Fällen von Sycosis vulgaris, deren Behandlung mit anderen Methoden oft langwierig und kostspielig ist — durch Anwendung der Röntgenepilation auch nicht völlig ungefährlich — sahen sie nur in 7 Fällen keine einwandfreien Erfolge. In 5 Fällen von Karbunkeln wurden bessere Erfolge beobachtet, als sie es früher bei Incision und Drainage zu sehen gewohnt waren.

ASTUNI (1932) konnte sich von einer auffallenden Phagenwirkung bei Zuständen gleicher Art nicht überzeugen. Er behandelte 29 Patienten, und zwar 10 mit leichten geschlossenen, 13 mit schweren geschlossenen und 6 mit offenen Infektionen neben chirurgischen Methoden auch mit Bakteriophagen. In einzelnen Fällen wurden neben den Staphylokokken auch Streptokokken gefunden. Die Erfolge waren im allgemeinen zwar keine schlechten, aber der Verfasser hält die Phagentherapie bei ihrem jetzigen Stande doch nicht für den allgemeinen Gebrauch geeignet. Neben der hemmenden Wirkung des Eiters erscheinen ihm die entzündeten Gewebe infolge ihres Säuregrades kein geeigneter Boden für die Phagenwirkung.

GALLI (1933) benutzte je nach der vermutlichen bakteriellen Ursache der Erkrankung bei Phlegmonen, Abscessen, Panaritien, Furunkeln usw. polyvalente Staphylokokkenbakteriophagen oder auch gegen die banalen Eitererreger gerichtete Mischphagen. Diese wurden nach Punktion eines Eiterherdes in die Wundhöhle eingespritzt oder bei noch nicht erfolgter Erweichung in das Infiltrat hinein sowie in seine Umgebung. In 86,6% aller Fälle sah er Heilung eintreten, und zwar im allgemeinen innerhalb von 4—10 Tagen. Diese Zeit ließ sich bei einer früher einsetzenden Behandlung verkürzen.

Über einen Patienten mit einem großen Nackenkarbunkel, der starke Allgemeinerscheinungen verursachte, berichtete SAUVE (1933). Bei dem 59 Jahre alten Patienten konnte weder Glykosurie noch Albuminurie festgestellt werden. Der schwere Allgemeinzustand mit Fieber bis 40°, Gesichtsödem und Parese des linken Oculomotorius wurde durch ausgedehnte Exstirpation des Karbunkels nicht gebessert. Die Blutkulturen waren wiederholt steril. Nach einer intravenösen Injektion von 2,0 ccm eines Staphylokokkenphagen ging die Temperatur auf 37° zurück, um nach 9 Stunden wieder auf 41,5° zu steigen. Eine zweite intravenöse Injektion machte den Kranken fieberfrei, wodurch eine völlige Genesung eingeleitet wurde.

STOUT (1933) gab folgende Zusammenstellung von mit Bakteriophagen behandelten Fällen. Die Zahl der Kranken in jeder Gruppe wird nicht angegeben, doch umfaßt die ganze Reihe 1500 Fälle. Die Behandlung von

einzelnen Furunkeln war erfolgreich in . . .	85%
allgemeiner Furunkulose in	75%
chronischer rekurrender Furunkulose in . .	60%.

Die Resultate bei Karbunkeln waren ungleichmäßig. Bei Impetigo neonatorum wurden 24 Fälle in 24—48 Stunden geheilt. Bei Impetigo contagiosa zeigten 60 Fälle bei frühzeitiger Behandlung gute Resultate. Die Erfolge bei Acne und in diesem Bericht auch von Sycosis vulgaris waren nicht befriedigend.

Bei einer mischinfizierten Wunde der Kopfschwarte versuchten MASON und BAKER (1933) einen Staphylokokken-Coliphagen. Die Kopfverletzung war

schon 6 Monate vergeblich mit allen möglichen anderen Mitteln behandelt worden. 10 Tage lang wurden je 3,0 ccm des Phagen in den Hirnsinus eingespritzt, dann noch fünfmal jeden 2. Tag. Die Heilung der Wunde nach 26 Tagen schreiben die Verfasser der Wirkung des Bakteriophagen zu.

LAMPERT, BOYCE und McFETRIDGE (1935) wandten die Phagenbehandlung bei rund 1000 Fällen von oberflächlichen und tiefen Infektionen an. In 90% der Fälle wurde ein günstiger Erfolg der Behandlung beobachtet. Als besonders günstig wird das schnelle Schwinden der oftmals recht starken Schmerzen beschrieben. Wegen der relativ kurzen Behandlungsdauer, der unbedingten Unschädlichkeit und der guten therapeutischen Wirksamkeit empfehlen die Autoren die Behandlung in geeigneten Fällen zur häufigeren Anwendung.

STEINMANN (1937) injizierte bei 2 Fällen von Nasenfurunkulose, die sich bedrohlich nach dem Sinus cavernosus zu ausbreitete, einen eiweißfreien Staphylokokkenphagen in die Carotis. Diese Behandlung, die einen schnellen Rückgang der Infektion und alsbaldige Heilung zur Folge hatte, wird vom Verfasser für ähnliche Fälle empfohlen.

Auch bei den Hals-Nasen-Ohren- und Rachenerkrankungen hat man versucht, den Bakteriophagen therapeutisch zu verwenden. Die Schwierigkeit der Anwendung auf diesen Gebiet besteht aber, worauf CAMUS (1926) schon hinwies, in dem häufigen Vorkommen von Mischinfektionen mit Streptokokken, Pneumokokken, Anaerobiern usw., für die zum Teil Phagen bisher nicht gefunden werden konnten. Als hauptsächlichste Erkrankungen kommen hier für die Phagenbehandlung Furunkel in Betracht, ferner Tonsillitiden, einzelne Fälle von Nasenkatarrh, verschiedenartige Abscesse, Zahnfisteln, Kieferosteomyelitis und Alveolarpyorrhöe, womit auch schon das Gebiet der Zahnheilkunde mit einbezogen wird. Die Anwendungsform des Phagen richtet sich naturgemäß ganz nach der Art des zu behandelnden Prozesses. Neben örtlichen Applikationen durch Injektion in den Herd oder Pinselung und Einlegen von Phagentampons kann auch eine allgemeine Behandlung durch subcutane und intravenöse Injektion in Anwendung kommen. Nähere Einzelheiten bringt D'HERELLE in seiner Abhandlung „Der Bakteriophage in der Stomatologie“, worauf in diesem Zusammenhang verwiesen sei.

Die ersten Versuche von SCHLUMM und COVKE (1926), die 11 Fälle von infektiösen Stirnhöhlenerkrankungen mit Staphylokokkenphagen behandelten, waren nicht ermutigend. Den verwendeten Phagen hatten sie aus gleichartigen Erkrankungen isoliert und dann in die erkrankten Nebenhöhlen eingeträufelt. Ein Einfluß auf die Erkrankung ließ sich nicht feststellen. LARKUM (1929), der die Untersuchungsprotokolle zu studieren Gelegenheit hatte, ist jedoch der Meinung, daß dieser Mißerfolg auf eine Unwirksamkeit der Phagen schon in vitro zu beziehen sei.

Neben guten Erfolgen bei der Behandlung von Nasen- und Gehörgangsfurunkel, über die CAMUS (1926) berichtete, wurden auch solche bei tonsillären Phlegmonen berichtet. HALPHEN und DJIROPOULOS (1930) injizierten 2,0 ccm Filtrat in das Gaumensegel bei Beginn solcher Zustände und schlossen hieran eine Eigenbluttherapie (10,0 ccm) an. In 80% von 300 derart behandelten Fällen erzielten sie sofortiges Verschwinden der Schmerzen und des Trismus, Sinken der Temperatur, Rückgang der Schwellung und Heilung innerhalb von 24 Stunden. Die von RAIGA angegebene Eigenbluttherapie soll die im Körper befindlichen

Antiphagen zerstören; sie allein soll nicht in der Lage sein, eine Heilung herbeizuführen. Ebenso erwiesen sich Kollargolinjektionen in das Gaumensegel nicht als erfolgreich.

Demgegenüber sind aber COMBIESCO, TZETZU und POPESCO (1932) der Ansicht, daß es sich bei der günstigen Wirkung der Injektion nicht um eine spezifische Wirkung des Phagen handelt, sondern daß es lediglich zu einer Reizung der Abwehrkräfte des Körpers kommt. Als solche Reizmittel können auch ebenso gut verschiedene andere Mittel dienen, wie z. B. die von BESREDKA hergestellten Antivirusfiltrate oder gar nur Peptonbouillon und Kochsalzlösung. Bei Injektion von Phagen sahen sie bei tonsillären Phlegmonen rasche Heilung eintreten. Auch sie raten zu einer möglichst frühzeitigen Behandlung, möglichst schon in der Infiltrationsperiode; doch kann die Behandlung auch zu jeder anderen Zeit durchgeführt werden.

CANIS (1936) erzielte in 50 Fällen von peritonsillärer Phlegmone mit der Phagentherapie sehr rasche und gute Erfolge. Eine Heilung in 24 Stunden (ausnahmsweise in 48 Stunden) wurde erreicht, wenn die Injektion schon zu Beginn der Erkrankung ausgeführt wurde.

Eine den bisherigen Beispielen entsprechende Verwendung fand der Bakteriophage auch in der Augenheilkunde. So bediente sich HOVILLON (1931) seiner bei traumatischen Affektionen der Lider und der Bindehaut. In solchen Fällen wurde ein Tropfen des Filtrates in den Bindehautsack gegeben. Zufriedenstellende Erfolge sah der Autor auch bei Hornhautabscessen (ohne bakteriologischen Befund), bei denen die Eintropfmethode in Verbindung mit galvanokaustischer Behandlung gebraucht wurde. Er empfiehlt sein Verfahren zur weiteren Nachprüfung.

TOWN und FRISBEE (1932) verzichteten nicht auf die bakteriologische Untersuchung und wandten den Phagen nur nach einem Versuch *in vitro* an. Sie bedienten sich bei Affektionen der Augenlider entweder der lokalen Applikation, oder sie injizierten den Phagen in Mengen von 1,0 ccm täglich in die Augenlider oder subcutan in den Arm. Bei Fällen von Hordeolum, von Entzündungen der MEIBOMSchen Drüsen, von Furunkeln über dem Auge, von Hornhautulcera wurden zufriedenstellende Resultate gesehen, ebenso bei einem schweren Fall von Staphylokokkenabsceß der Orbita. Auf Grund der schnellen Wirkung nach der therapeutischen Anwendung des Phagen glauben die Untersucher, letzterem eine ursächliche Rolle bei der Heilung zuschreiben zu müssen. Behandlungsversuche bei Fällen von Dacryocystitis, in denen der Pneumococcus als Krankheitserreger festgestellt wurde, blieben erfolglos.

Über dieselbe Erfahrung berichtete auch THIBAURENQ (1935), der bei durch Staph. aureus verursachten Blepharitiden gute Erfolge sah, während bei den durch Vorhandensein verschiedener Begleitkeime ausgezeichneten Dacryocystitiden weniger gute Resultate und häufig Mißerfolge gesehen wurden. Nach örtlicher Anwendung des Phagen wurde das Auftreten einer lokalen Immunität beobachtet, die der durch Antivirus bedingten sehr ähnlich sieht, so daß der Autor eine Gleichheit der Bakteriophagen- und Antiviruswirkung bei lokaler Anwendung annimmt.

Das Specificum gegen die Gonorrhöe, nach dem lange Zeit vergeblich gesucht worden war, glaubten im Jahre 1927 PELOUZE und SCHOFIELD in einem aus Gonokokkenkulturen isolierten Agens gefunden zu haben, das sie „gonophag“

benannten und das mit diesem Namen seine Wesensgleichheit mit den anderen schon bekannten Phagen bekunden sollte. Dieser Gonophag befindet sich in wässrigen Auszügen alter Gonokokkenkulturen und vermag nach Filtration durch Berkefeldkerzen Gonokokkenkulturen in einer Zeit von 5—20 Stunden abzutöten. Er soll alle von einem spezifischen Phagen geforderten Eigenschaften besitzen. Er läßt sich nach Angabe der Entdecker von Kultur zu Kultur übertragen, hindert schon in ganz geringer Konzentration — nämlich in Verdünnungen von 1:1000 — das Wachstum, ist imstande, bereits entwickelte Kolonien aufzulösen, und ist artspezifisch, wirkt also nur auf Gonokokken. Es gelang PELOUZE und SCHOFIELD jedoch nicht, mit ihrem Gonophag eine Klärung von Bouillonkulturen und Lochbildung auf Agarplatten zu demonstrieren. Der unverdünnte Gonophag hat auf weiße Mäuse selbst bei intraperitonealer Injektion von 2,0 ccm keine toxische Wirkung.

40 Patienten mit einer akuten Gonorrhöe wurden mit subcutanen Injektionen behandelt. Eine gewisse Wirkung schien hiermit erreicht zu werden, denn bei einigen Negeren, bei denen die Erkrankung so gut wie nie als Gonorrhoea anterior bestehen bleibt, sondern immer ascendiert, blieb die Erkrankung auf den vorderen Harnröhrenanteil beschränkt. Im ganzen war der Krankheitsverlauf jedoch nicht wesentlich abgekürzt oder verändert. Einbringen des Gonophag in die Urethra wurde mit Eiterabsonderung und Schleimhautödem beantwortet, was die Verfasser auf ein in den Filtraten enthaltenes Gonotoxin glauben zurückführen zu können. Auf Grund dieser wenig ermutigenden Ergebnisse deuteten die Verfasser an, daß dem Gonophag *vielleicht* ein therapeutischer Wert zuzusprechen sei, daß seine Anwendungsart aber noch weitere ausgedehnte Untersuchungen erfordere. Mit dem fraglichen Gonokokkenlysin von PELOUZE und SCHOFIELD stellten auch GERNON, EWERT und HERROLD (1934) therapeutische Versuche an. Das verwendete Präparat enthielt neben Staphylo-, Streptokokken- und Colilysinen zu 80% das Gonokokkenlysin. Als Applikationsform bediente man sich der subcutanen und intracutanen Injektion, wobei mit ganz geringen Dosen von 0,1 ccm begonnen wurde, die dann in unterschiedlichen Zeitabständen, die sich ganz nach der individuellen Reaktion richteten, um 0,1 ccm gesteigert wurden. Bei den 230 so behandelten Patienten wurde meistens von den Verfassern eine ganz bedeutende Abkürzung der Krankheitsdauer und der infektiösen Symptome erzielt. Die Allgemeinerscheinungen waren nur ganz geringer Art. In 6 Fällen trat als eine Komplikation eine Nebenhodenentzündung auf. Die Verfasser sind aber der Ansicht, daß auf die Lokalbehandlung mit den üblichen Mitteln keineswegs verzichtet werden kann.

Nach Untersuchungen von anderer Seite darf aber der Gonophag doch nicht als echter Phage aufgefaßt werden. BALOZET und LEPINAY (1928) untersuchten verschiedenartige Ausgangsmaterialien auf Gonokokkenphagen. Das gonorrhöische Sekret von 20 sicher erkrankten Prostituierten aus Urethra, Vulvovagina und Uterus, des weiteren das mittels 24 Stunden verweilenden Vaginaltampons erhaltene Sekret von 60 Prostituierten enthielt zwar teilweise die Eigenschaft, das Wachstum der Gonokokken zu hemmen; diese wachstumshemmende Eigenschaft ließ sich jedoch nicht weiterzüchten und ließ sich auch im übrigen nicht als Bakteriophagie im D'HERELESCHEN Sinne nachweisen.

SCHMIDT-LABAUME und FONROBERT (1929) beobachteten wochenlang Gonokokkenkulturen, die unter den verschiedensten Lebensbedingungen gewachsen

waren, ohne daß sich eine Phagenwirkung feststellen ließ. Ebenso zeigten die Versuche, aus den Stuhlfiltraten rectogonorrhöekrankter Kinder und Frauen Phagen zu gewinnen, ein negatives Ergebnis. Weiterhin injizierten sie jungen Kaninchen rectal Gonokokkenaufschwemmungen, entnahmen nach einigen Tagen den Kot durch Darmspülung und untersuchten auf Phagen; ebenso die mittels Schlundsonden direkt in die oberen Darmwege gebrachten Kulturen. Niemals war eine Phagwirkung zu erzielen. Auch die intraperitoneal Mäusen und die in die Kaninchentestes injizierten Aufschwemmungen von Gonokokken waren phagenfrei. Desgleichen der Absceß einer gonorrhöischen Bartholinitis in Ascitesbouillon und Pyosalpinxteiler. Anpassung anderer polyvalenter Phagen durch Kulturpassagen an Gonokokken erwies sich als unmöglich. Die Untersucher zogen hieraus den Schluß, daß auf dem bisher eingeschlagenen Wege eine Gonokokkenphagenerzeugung unmöglich ist, und es scheint überhaupt wenig Hoffnung zu bestehen, etwa durch andere Methoden doch noch echte, therapeutisch verwendbare Gonokokkenbakteriophagen zu erhalten.

III. Schluß.

Bei dem heutigen Stande der Phagenforschung besteht für die Erwartung, daß das therapeutische Anwendungsgebiet des Bakteriophagen in der Zukunft über seinen bisherigen Umfang hinaus noch eine wesentliche Ausdehnung erfahren wird, keinerlei Anlaß. Zahlreiche Versuche, auch für wichtige andere menschliche Krankheitserreger entsprechende Phagen zu finden, waren ohne Erfolg, und man wird sich wohl darauf beschränken müssen, die bisherigen Methoden der Phagbehandlung weiter auszubauen und zu verbessern.

Aus den in diesem Bericht zusammengestellten Behandlungsergebnissen scheint hervorzugehen, daß von einer weiteren Beschäftigung mit der Phagentherapie eine Bereicherung für die Heilkunde zu erwarten ist, wenn auch nicht gelegnet werden soll, daß es immerhin nicht ganz einfach ist, aus klinischen Berichten, die sich teilweise mehr oder weniger widersprechen, den Wert einer Behandlungsmethode abzuleiten. Diese Schwierigkeit bei der Beurteilung von Behandlungserfolgen wird sich, vor allem bei den Infektionskrankheiten mit ihrem oft überraschenden Verlauf, wohl niemals restlos beseitigen lassen. Nur in wenigen Fällen wird es möglich sein — es sei an die Versuche bei großen Choleraepidemien in Indien erinnert — neben eine größere Anzahl behandelter Kranker auch eine entsprechende Reihe gleichartiger unbehandelter Kontrollen zu setzen. Wenn man aber der ärztlichen Beobachtung überhaupt einen Wert zusprechen will, dann ist es notwendig, sich auf die Berichte der einzelnen Autoren zu verlassen. Selbstverständlich unterliegt auch der gewissenhafteste Arzt einer gewissen Autosuggestion; denn jeder, der ein neues Heilmittel zur Anwendung bringt, tut dies mit einer mehr oder weniger großen Erwartung, die sich auch dem Kranken mitteilen kann. In der Anfangszeit der Phaganwendung mag diese durch d'HERELLES und seiner Anhänger großartige Prophezeiungen noch besonders stark gewesen sein. Auf der anderen Seite aber haben andere Forscher in dankenswerter Weise sich nicht gescheut, immer wieder auf die Problematik des ganzen Fragenkomplexes hinzuweisen, so daß zumindest den therapeutischen Berichten aus neuerer Zeit auch bei strenger Kritik eine größere Beweiskraft zuzusprechen ist.

Über den Zweifel an der Beweiskraft klinischer Berichte hinaus, ist viel die Frage erörtert worden, ob es sich bei den nach Phagenanwendung beobachteten günstigen Behandlungserfolgen wirklich um eine spezifische Bakteriophagenwirkung handelte, oder ob nicht vielleicht eine Vaccinewirkung oder gar eine unspezifische Wirkung vorgelegen hat. Bekanntlich enthält das bakteriophage Filtrat neben dem Phagen selbst noch zahlreiche andere Bestandteile. Das sind einmal solche, die aus der Kulturbouillon stammen. Diese enthalten in wechselnder Zusammensetzung Fleischextrakte und Muskelproteine, Aminosäuren, Peptone, stickstoffhaltige Basen verschiedener Art und noch zahlreiche andere Stoffe. Substanzen, die sich von den Bakterien herleiten, bestehen einmal aus den aufgelösten Bakterienleibern, aber natürlich auch aus ihren Stoffwechselprodukten. Welche weitgehenden Veränderungen die Bakterienproteine durch den Vorgang der Lyse erleiden, ist noch nicht ausreichend erforscht. Zu erwähnen ist auch noch das Antivirus von BESREDKA, das unabhängig von der Anwesenheit eines Phagen im Bakterienfiltrat enthalten ist und eine lokale Immunität erzeugen soll. Bei parenteraler Anwendung des Bakteriophagen ist also in allen Fällen mit einem unspezifisch-therapeutischen sowie einem vaccino-therapeutischen Effekt zu rechnen. Bei lokaler Applikation würde vor allen Dingen die Erzeugung einer lokalen Immunität durch BESREDKAs Antivirus eine Rolle spielen. Welcher Bestandteil des Filtrates nun wirklich im einzelnen Falle bei seiner therapeutischen Anwendung die Hauptrolle spielt, ist bisher nicht entschieden und läßt sich wohl auch schwer beweisen. Einzelbeobachtungen vermochten jeder möglichen Theorie Beweismaterial zu liefern. Wahrscheinlich werden aber alle Wirkungsmöglichkeiten des bakteriophagen Filtrates einen Anteil am Heilungsvorgang haben. Daß die Phagentherapie einer reinen Vaccinebehandlung überlegen zu sein scheint, geht aus einem schon vorhin angeführten Bericht von LARKUM hervor. Dieser hatte Gelegenheit, zahlreiche Patienten mit Furunkulose zu beobachten, die vor einer erfolgreichen Phagenbehandlung einer erfolglosen Vaccinetherapie unterworfen worden waren. Auch wird in vielen Fällen ein so schneller Behandlungserfolg berichtet, daß eine Wirkung der Bakterienantigene allein nicht recht möglich erscheint. Außerdem sind von verschiedener Seite weitgehend gereinigte Phagen verwendet worden, die in ihrer Wirksamkeit durch die Beseitigung der begleitenden Substanzen nicht beeinträchtigt wurden. MARMIER und GRYZEZ (1935) verwendeten einen durch Elektrophorese gereinigten, seiner Eiweißsubstanzen beraubten Phagen und erzielten mit ihm bei Colicystitiden, die vorher jeder Behandlung mit Vaccinen getrotzt hatten, einen verblüffenden Erfolg, der sich in sofortigem Rückgang aller quälenden Symptome äußerte. Andere Berichte über die Verwendung gereinigter Präparate wurden an anderer Stelle angeführt. Aus ihnen scheint hervorzugehen, daß ohne Frage dem Phagen selbst wichtige Anteile bei der Heilung der verschiedenartigen Infektionen zukommen, und daß es sich nicht nur um eine durch die Beimischungen hervorgerufene Scheinwirkung handelte. Die große Zahl der Hypothesen in dieser Richtung durch einwandfreie Beweise zu ersetzen, wird mit eine Aufgabe der zukünftigen experimentellen und klinischen Forschung darstellen.

Schon heute kann man aber feststellen, daß die Wirkung des Phagen unter verschiedenen Umständen nicht immer dieselbe zu sein scheint. Während in Blase und Darm eine Auflösung der Bakterien möglich, für die Blase allein aber

sehr wahrscheinlich ist, ist eine solche im Blut außerordentlich in Frage gestellt, obgleich auch hier einige Untersucher fest von ihr überzeugt sind. In der freien Blutbahn dürfte nach Injektion von Phagen die Anregung der körperlichen Abwehrkräfte gegen die Krankheitskeime die Hauptrolle spielen. Alle diese Fragen haben nicht nur ein theoretisches, sondern auch ein weitgehendes praktisches Interesse. Denn von der richtigen Anwendung des Phagen ist der Behandlungserfolg abhängig. Alle in diesem Punkt wesentlichen Fragen, wie Virulenz, Spezifität und Polyvalenz der Phagen, Bereitung eines günstigen Mediums in Darm und Harnwegen durch Alkaligaben, Anstreben einer Frühbehandlung usw. sind am entsprechenden Ort zur Sprache gekommen. Eine Befolgung dieser wichtigen Behandlungsgrundsätze ist die Vorbedingung für den therapeutischen Erfolg, die Nichtbefolgung vermag in zahlreichen Fällen einen Nichterfolg der Phagenbehandlung zu erklären. Als ein wesentlicher Punkt muß außerdem die enge Zusammenarbeit von Klinikern und Bakteriologen angesehen werden.

Der Phage hat sich nicht die überragende Stellung unter den Therapeutica erringen können, die sein Entdecker für ihn erhofft hatte, aber er kann ohne Zweifel wertvolle Dienste leisten, wenn man sich auf die ihm zustehenden Gebiete beschränkt. Die Behandlungsberichte über Ruhr, Cholera, Coli- und Staphylokokkeninfektionen der letzten Jahre lauten schon recht ermutigend, und auch bei Typhus und Pest lassen sich gewiß noch bessere Ergebnisse erzielen, als es bisher möglich war. Es scheint kein Zufall zu sein, daß Forscher, die sich in jahrelanger Arbeit mit der Phagentherapie befaßt haben, wie z. B. bei uns in Deutschland SONNENSCHNEIN und FRISCH, zu immer besseren Ergebnissen gelangt sind, und es ist zu hoffen, daß durch Mitarbeit auch von anderer Seite diejenige Bereicherung unseres Heilmittelschatzes erzielt wird, die vom Bakteriophagen erwartet werden darf.

Literatur.

- ADVIER, M.: Étude d'un bactériophage antipestueux. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 94—99 (1933).
- ALBEE, F. H.: Will bacteriophage prove the ideal wound treatment. Amer. J. Surg., N. s. **15**, 228—236, 247 (1932).
- The treatment of osteomyelitis by bacteriophage. J. Bone Surg. **15**, 58—66 (1933).
- and M. B. PATTERSON: The bacteriophage in surgery. Ann. Surg. **91**, 855—874 (1930).
- ALDERSON, H. E.: The bacteriophage in pyogenic infections of the skin. Arch. of Dermat. **21**, 197—205 (Febr. 1930).
- ALESSANDRINI, A. e R. DORIA: Il batteriofago nella terapia del tifo addominale. Policlinico, sez. prat. **31**, 109—119 (1924).
- D'AMATO PIRAZZO e VACAREZZA: Semana med. **1931**, no 51.
- APPELMANS, R.: Le bactériophage dans l'organisme.
- Au sujet de la valeur thérapeutique du bactériophage. Arch. internat. Pharmacodynamie **27**, 85—116 (1922).
- APPLEBAUM, M. and W. J. MACNEAL: The influence of blood and of exudate on the action of bacteriophage against the colon bacillus. J. inf. Dis. **50**, 269—276 (1932).
- and M. B. PATTERSON: The effect of bile on the bacteriophage phenomenon. J. inf. Dis. **58**, 195—203 (1936).
- ARNOLD, L. and E. WEISS: Prophylactic and therapeutic possibilities of the TWORT-D'HERELLE's bacteriophage. (Prelim. paper.) J. Labor. a. clin. Med. **12**, 20—31 (Okt. 1926).
- ASHESHOV, J. N., S. KHAN and M. LAHIRI: The treatment of cholera with bacteriophage. Indian med. Gaz. **66**, 179 (1931).
- J. TAYLOR and J. MORISON: Recherches sur le bactériophage dans l'Inde Britannique. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **22**, 1882—1892 (Okt. 1930).

- ASTUNI, A.: Experiences de phagothérapie dans les infections staphylococciques localisées. *Boll. Soc. Int. Micr. S. ital.* **3**, 649 (1931).
- La dottrina del batteriofago e la cura batteriofagica nelle infezioni chirurgiche. *Riforma méd.* **1932**, 663—674.
- BAGLEY, E. C. and M. KELLER: Bacteriophage in the treatment of osteomyelitis; study of ten cases, including three cases complicated by staphylococcus aureus septicemia. *Minnesota Med.* **15**, 597—601 (Sept. 1932).
- BALOZET, L. et E. LEPINAY: Recherche d'un principe bactériophage contre gonocoque. *J. d'Urol.* **25**, 357, 358 (1928).
- BARANGER, J.: Le bactériophage dans le traitement de la méningite à staphylocoques compliquant l'ostéomyélite de la colonne vertébrale. *Procès-verb. etc.*, 41. Congr. franç. Chir. 1932, p. 330, 331.
- BARBOSA, N.: Heilwirkung durch Staphylokokken-Bakteriophagen. *Brazil. méd. (port.)* **1**, 297, 298 (1923).
- BECKERICH, A. et P. HAUDUROY: Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 168 (1922).
- — Le bactériophage de d'HERELLE: ses applications thérapeutiques. *J. Bacter.* **8**, 163 bis 171 (März 1923).
- — Le traitement des infections urinaires à colibacilles par le bactériophage de d'HERELLE. *Bull. méd.* **37**, 273—276 (1923).
- BERGER, M.: Ein Beitrag zur Bakteriophagentherapie der Cystitis. *Zbl. Bakter. I Orig.* **137**, 360—362 (1936).
- BIANCHI, L. e G. CALLERIO: Il batteriofago negli ammalati di tifo. *Policlinico, sez. prat.* **1932**, 1519.
- BIGLIERI, R. et J. FISCHER: Contribution à l'étude des propriétés antibactériophagiques des sérums humains. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 674—675 (1931).
- BLUM, P. et Ed. PEYRE: Traitement de l'acné par le bactériophage. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **36**, 127, 1281 (1929).
- BOGONOVSKA, N., J. BORNIÉ u. K. TRETJAK: Die Behandlung der Dysenterie mit Bakteriophagenzuführung durch Duodenalsonde. *Mikrobiol. Ž. (russ.)* **4**, 101—109 (1937) u. franz. Zusammenfassung S. 110—111.
- BOULNOIS: L'efficacité du bactériophage dans le traitement et la prophylaxie du choléra à Chandernagar. *Rev. Méd. trop.* **28**, 179—184 (1936).
- BRAUDE, J. u. M. KOSCHKIN: Zur Phagothérapie des Abdominaltyphus. *Wratschebnoje Delo* **1929**, Nr 16.
- BRETON, A.: Résultats heureux obtenus par les injections intraveineuses d'un stockbactériophage au cours de fièvres typhoïdes graves. *C. r. Soc. Biol.* **103**, 1016, 1017 (1930).
- BRISSET: Essais de thérapeutique et de prophylaxie avec les bactériophages locaux. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **57**, 1310—1316 (1931).
- BRONFENBRENNER, J. and D. M. HETTLER: Effect of urea upon activity of bacteriophage. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 1308—1311 (1933).
- R. S. MUCKENFUSS and C. KORB: Studies on the bacteriophage of d'HERELLE. VI. On the virulence of the overgrowth in the lysed cultures of *Bacillus pestis caviae*. *J. of exper. Med.* **44**, 607—622 (1926).
- BRULÉ et SAUVÉ: Un cas de staphylococcémie grave guéri par le bactériophage intraveineux. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **58**, 491—494 (März 1932).
- BRUYNOGHE, R. et J. MAISIN: Essais de thérapeutique au moyen du Bactériophage du Staphylocoque. *C. r. Soc. Biol. Paris* **85**, 1120, 1121 (1921).
- — La phagocytose du bactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 292, 293 (1922).
- BURKEY, E. L.: The effect of normal and immune staphylococcus rabbit serums on the action of staphylococcus bacteriophage. *J. of Immun.* **24**, 513—518 (1933).
- The in vivo action of staphylococcus bacteriophage in presence of staphylococcus anti-toxin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 75—77 (1933).
- BURNET, F. M., M. MCKIE and J. WOOD: A study of bacteriophage in relation to infantile bacillary dysentery. *Med. J. Austral.* **2**, 714 (1931).
- BURSTEIN, D.: Zur Frage der Dysenteriebehandlung mit Bakteriophagen. *Ž. Mikrobiol. (russ.)* **14**, 589—593 (1935) u. deutsche Zusammenfassung S. 593.
- BUTOIANU, St. et COSTESCO: Les bactériophages en chirurgie. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **59**, 1506, 1507 (1933). — *Presse méd.* **1934**, 8.

- CALDWELL, J. A.: Bacteriophagy in urinary infections following the administration of the bacteriophage therapeutically. *Arch. int. Med.* **41**, 189—197 (Febr. 1928).
 — Bacteriologie and bacteriophagic study of infected urines. *J. inf. Dis.* **43**, 353—362 (Okt. 1928).
- CALLERIO, C. e G. SCHIANTARELLI: Ricerche sul batteriofago nel tifo. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **44**, 631—649 (1930).
- CALLOW, B. R.: Further studies on staphylococcus bacteriophage. *J. inf. Dis.* **41**, 124—136 (1927).
- CAMUS, P.: Le bactériophage de D'HERELLE et ses applications en oto-rhinologie. *Arch. internat. Laryng. etc.* **5**, 938—955 (Sept.—Okt. 1926).
- CANIS, J.: Le traitement des phlegmons péri-amygdaliens par le bactériophage. *Presse méd.* **1936**, 899.
- CHIOFALO, J.: Sul passaggio del batteriofago nelle urine dell' uomo e degli animali. *Giorn. Batter.* **10**, 1160—1170 (1933).
- CHRIST, A.: Erfahrungen mit Bacteriophag in der Behandlung eitriger Infektionen. *Schweiz. med. Wschr.*, Dez. **1931 II**, 1238—1241.
- CHRISTIANSEN, H.: Anwendung von Phagen bei Infektionen der Harnwege. *Ugeskr. læg. (dän.)* **92**, 387—389 (April 1930 I).
- CIPOLLARO, A. C.: Bacteriophage. Its application in dermatological Practice. *N.Y. State J. Med.* **31**, 349—351 (1931).
- and A. E. SHEPLAR: Therapeutic uses of bacteriophage in the pyodermias. *Arch. of Dermat.* **25**, 280—293 (Febr. 1932).
- CIUCA, M. et MANOLIU: Action inhibitrice du filtrat de cultures et lyse transmissible au cours de la fièvre typhoïde. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1225—1227 (1924).
- COLVIN, M. G.: Behavior of bacteriophage in body fluids and in exsudates. *J. inf. Dis.* **51**, 527—541 (1932).
- COMBIESCO, TZETZU et POPESCO: Considérations sur le mécanisme de l'action du bactériophage dans le traitement des phlegmons de l'amygdale. *Presse méd.* **1932**, 1386 bis 1389.
- COMPTON, A.: Sensilization and immunization with bacteriophage in experiment plague. *J. inf. Dis.* **43**, 448—457 (1928).
- Antidysentery bacteriophage in treatment of bacillary dysentery; record of 66 cases treated, with inferences. *Lancet* **1929 II**, 273—275.
- Études sur l'immunité dans la peste expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur* **45**, 754—767 (1930).
- Immunization in experimental plague by subcutaneous inoculation with bacteriophage. *J. inf. Dis.* **46**, 152—160 (1930).
- Bacteriophage in bacillary dysentery. *Lancet* **1938 II**, 918.
- COURCOUX, PH. et CORDEY: Un cas de pyélonéphrite gravidique traitée par le bactériophage de D'HERELLE. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **38**, 1151—1155 (1922).
- COUVY, L.: Le bactériophage du Bacille de Yersin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 1344—1346 (1932).
- Le bactériophage du Bacille de Yersin; son comportement in vivo. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 38—41 (1932).
- L. LAMBERT et V. DUFOUR: Le principe lytique transmissible, dit „bactériophage“ du bacille Yersin. *Ann. Inst. Pasteur* **48**, 541—593 (1932).
- et POPOFF: Essais de traitement de la peste par le bactériophage. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 618—629 (1930).
- COWIE, D. M. and W. C. HICKS: Observations on the bacteriophage III. The treatment of colon bacillus infections of the urinary tract by means of subcutaneous and intravesical of bacteriophage filtrates. Detailed case reports. Methods for preparation of filtrates. *J. of Lab. a. clin. Med.* **17**, 681—730 (1931/32).
- DA COSTA CRUZ, J.: Bakteriophagie in der Therapie. *Brazil. méd. (port.)* **1**, 298—300 (1923).
- Le traitement des dysenteries bacillaires par le bactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 845, 846 (1924).
- Action du sérum anti-bactérien dans la lyse par le bactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 1457 (1926).
- DA LSACE, R.: Applications du bactériophage D'HERELLE à la cure des infections urinaires. *J. d'Urol.* **21**, 123—144 (1926).

- DALSACE, R.: Le bactériophage de d'HERELLE, ses applications en thérapeutique urinaire. Presse méd. **34**, 458 (April 1926).
- DAMMERT, F.: Pharmakoenterotherapie bei Darm-(Innen-)Bädern. Med. Welt **1936 I**, 159, 160.
- DAVID, E.: Traitement de la cholécystite par le bactériophage et par le vaccin anticoli-bacillaire. Bull. méd. **1929 II**, 855—858.
- DAVIOUD: Septico-pyohémie à staphylocoques traitée et guérie par un auto-bactériophage intraveineux. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **55**, 1127—1134 (1929). — Presse méd. **1929**, 1413.
- DEMME, H.: Über die Permeabilität der Blutliquorschranke für corpusculäre Elemente (Bakteriophagen). Dtsch. Z. Nervenheilk. **130**, 88—95 (1933).
- DIMITZA, A.: Über Veränderungen von Coli-Stämmen durch Bakteriophagenwirkung „in vivo und in vitro“. Zbl. Bakter. I Orig. **101**, 171—177 (1927).
- DOERR, R. u. W. GRÜNINGER: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Bakterien und Bakteriophagen zur Galle. Schweiz. med. Wschr. **1922 II**, 761—764.
- DOORENBOS, W.: Nederl. Tijdschr. Hyg. **1**, 276—304 (1926).
- DORIA, R.: Sulla vaccinoterapia e batteriofagoterapia della febbre tifoide. Policlinico, sez. med. **35**, 653—661 (1928).
- DUNLAP, J. E.: Staphylococcic meningitis with recovery. J. amer. med. Assoc. **104**, 1594, 1595 (1935).
- DURÁN REYNALS, F.: Die Bakteriophagie in der Typhusbehandlung. Rev. méd. Barcelona **3**, 300—306 (1925).
- DUTTON, L. O.: The probable rôle of the bacteriophage in streptococcus infections. J. Labor. a. clin. Med. **11**, 763—769 (1926).
- EATON, M. D. and STANHOPE BAYNE-JONES: Bacteriophage therapy. Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. J. amer. med. Assoc. **103**, 1769—1776, 1847—1853, 1934—1939 (1934).
- EBERTH, P. u. L. PERETZ: Über die Verteilung des auf verschiedenem Wege einverleibten Bakteriophagen im Meerschweinchenorganismus. Sovet. Wratschebo Gaseta **1933**, Nr 15—16.
- EFTIMESCU, G. u. J. M. JONESCU: Die Bakteriophagie in der Behandlung der Coli-Pyelonephritis. Rev. Ştiinţ. med. (rum.) **17**, 736—743 (1928).
- EICHHOFF: Ist das d'HERELLESche Phänomen von Bedeutung für die Chirurgie. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 756.
- ELIAVA, G.: Au sujet de l'adsorption du bactériophage par les leucocytes. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 829—831 (Jan. 1930).
- ESTRADE, M. F.: Contribution à l'étude de l'action du bactériophage dans le traitement de la peste bubonique. Bull. Soc. Path. exot. Paris **27**, 609—611 (1934).
- EVANS, A. C.: Inactivation of antistreptococcus bacteriophage by animal fluids. Publ. Health Rep. **48**, 411—425 (April 1933).
- FLU, P. C.: Immunisierung von Ratten gegen Pest mit Hilfe von Extrakten aus virulenten Pestbakterien. (Der Bakteriophag als Lösungsmittel.) Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **33**, Beih. 3, 307—316 (1929).
- Der Antipestbakteriophag und die Prophylaxe und Therapie der experimentellen Pest. Zbl. Bakter. I. Orig. **113**, 468—473 (1929).
- FONQUERNIE, J.: Essais de traitement de la peste par le bactériophage. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 677, 678 (1932).
- FREDMANN, S.: Med. J. a. Rec. **1933**, 154.
- FRISBEE, F. C. and W. J. MELNIK: The behavior of Escherichia Coli and its specific bacteriophage in urine: The influence of inviromental factors. J. inf. Dis. **46**, 405—411 (1930).
- FRISCH, B.: Zur Behandlung der Coliinfektion des Harntraktes mit Bakteriophagen. Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 839—841.
- Über das Phänomen der Bakteriophagie in der Urologie. Z. urol. Chir. u. Gynäk. **42**, 199—205 (1936).
- FUKUDA, Y.: Über die Ausbildung bakteriophagenfester Bakterien. Z. Immunforsch. **53**, 233—262 (1927).
- GALLI, R.: Il batteriofago nella cura ambulatoria delle lesioni flogistiche localizzate. Ann. ital. Chir. **12**, 783—810 (1933).

- GANDELLINI, A.: Sull' applicazione di una particolare proprietà del batteriofago nel trattamento dei portatori tifici sperimentali. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **14**, 50—59 (1935).
 — Epidemiologia, clinica e metodi di sterilizzazione dei portatori di bacilli del tifo. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **15**, 644 (1936).
- GERARDS, J. C.: Untersuchung der phagocytierenden Kraft der Leukocyten unter dem Einfluß des Bakteriophagen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **111**, 493—495 (1929).
- GERNEZ, CH. et A. BRETON: Contribution au traitement de fièvres typho-paratyphiques par le principe lytique transmissible anti-EBERTH préparé par électrophorèse. *Presse méd.* **41**, 580—582 (April 1933).
- GERNON, J. T., E. E. EWERT and R. D. HERROLD: The treatment of gonorrhoea with bacteriophagic lysins. *Urologic Rev.* **38**, 793—795 (1934).
- GIACOBBE, C.: La „batteriofagia provocata“ nelle comuni infezioni da piogeni. *Giorn. Med. mil.* **79**, 189—200 (1931).
- GIRARD, G.: Considération sur le traitement de la peste par le bactériophage (à propos du mémoire de MM. COUVY et POPOFF). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 936—942 (1930).
- GOSSET, A.: Le bactériophage en injection intraveineuse. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **55**, 1152, 1153 (1929).
- GOUGEROT et E. PEYRE: Le bactériophage dans le traitement des affections cutanées. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 452, 453 (Juli 1924).
- GRAHAM, J. D.: Recherches sur le bactériophage dans l'Inde-Britannique. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **22**, 1882 (1930).
- GRATIA, A.: La lyse transmissible du staphylocoque. Sa production; ses applications thérapeutiques. *C. r. Soc. Biol.* **86**, 276—278 (1922).
 — Résistance des bactériophages à l'acidité. *C. r. Soc. Biol. Paris* **127**, 349, 350 (1938).
 — et JAUMAIN: Traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage et les émulsions de staphylocoques mycolyses. *Presse méd.* **1929**, 690. — *Le Scalpel* **1929 II**, 945.
- GRENET, H. et P. ISAAC-GEORGES: Quelques essais thérapeutiques à l'aide du bactériophage de D'HERELLE. *Presse méd.* **36**, 1089—1092 (Aug. 1928).
- GÜLLER, W.: Verhalten verschiedener Bakteriophagen gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen. *Z. Immunforsch.* **86**, 248—259 (1935).
- GUTFELD, F. v.: Sind die D'HERELLEschen Bakteriophagen therapeutisch verwertbar? *Z. ärztl. Fortbildg* **27**, 259, 260 (1930).
- HAJÓS, K.: Untersuchungen über den D'HERELLEschen Bakteriophagen. *Magy. orv. Arch.* **24**, 370—372 (1923).
- HALER, D.: Use of the bacteriophage in an outbreak of institutional dysentery. *Brit. med. J.* Nr 4056, 698—700 (1938).
- HALPHEN et DJIROPOULOS: Traitement abortif des phlegmons de l'amygdale par le bactériophage. *Presse méd.* **1930**, 1541, 1542.
- HAMEED, M. A.: As hort note on bacteriophage and its present position. *J. Indian med. Assoc.* **5**, 312, 313 (1936).
- HAUDUROY, P.: Action de la bile sur le bactériophage et importance de cette action. *Presse méd.* **43**, 720 (1925).
 — La thérapeutique par le bactériophage; ses avantages; ses dangers; son mode d'application. *Presse méd.* **1931 I**, 168—171.
 — et ARSIMOLES: Syndrome dysentérique produit par le bacille typhique. Guérison par le bactériophage du Dr. HÉRELLE. *Progrès méd.* **50**, 61, 62 (1923).
 — P. CAMUS et R. DALSACE: Le traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage de D'HERELLE. *Presse méd.* **34**, 1195—1197 (1926).
- HEIBERG, B.: Über die therapeutische Verwendung des Bakteriophagen. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1933**, 395—401.
- HELLSTRÖM, J.: Behandlung der Harninfektion mit Bakteriophagen. *Hygiea (Stockh.)* **95**, 372—382 (1933).
- D'HERELLE, F.: Le microbe bactériophage, agent d'immunité dans la peste et le barbone. *C. r. Acad. Sci. Paris* **172**, 99 (1921).
 — Der Bakteriophage und seine Bedeutung für die Immunität. Deutsche Übersetzung von PFREIMBTTER, SELL, PISTORIUS. Braunschweig: Fr. Vieweg & Sohn 1922.
 — Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. *Presse méd.* **33**, 1393, 1394 (Okt. 1925).

- D'HERELLE, F.: The bacteriophag and his clinical application. London: Baillière, Tindall & Cox 1930.
- Le phénomène de bactériophagie et sa signification biologique. Presse méd. **1930**, 1030.
 - Le bactériophage. Ses applications à la dermatologie. Arch. dermato-syph. Hôp. St. Louis **2**, 369—394 (1930).
 - Bacteriophage as a treatment in acute medical and surgical infections. N.Y. State J. Med. **30**, 1400, 1401 (1930).
 - Le bactériophage et ses applications thérapeutiques. Paris: Gaston Doin & Co. 1933.
 - Le bactériophage dans ses relations avec l'immunité. Reale Acad. d'Italia **1934**, 12.
 - Le phénomène de la guérison dans les Maladies Infectieuses. Paris: Masson & Co. 1938.
 - R. H. MALONE and M. N. LAHIRI: The treatment and prophylaxis of infections diseases of the intestinal tract and of cholera particular. Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Hong-Kong **2**, 284—293 (1927).
 - — — Études sur le choléra. Alexandria 1929.
 - et ED. PEYRE: Le bactériophage en stomatologie. Rev. Odontologia **58**, 359 (1936).
 - and M. L. RAKITEN: The adaptation of a staphylococcus bacteriophage to an artificially produced anti-bacteriophagic serum. J. of Immun. **28**, 413—423 (1935).
- HODER, F.: Bakterienveränderung durch Bakteriophagenwirkung. Jena: Gustav Fischer 1932.
- Die Bakteriophagen in der Therapie. Med. Klin. **1933** **II**, 93—96.
 - Der gegenwärtige Stand der Bakteriophagenforschung. Arch. Mikrobiol. **4**, 589—635 (1933).
 - Der Einfluß von Bakteriophagen auf die Phagozytierbarkeit von Bakterien. Experimenteller Beitrag zur therapeutischen Wirkung von Bakteriophagen. Z. Immun.forsch. **84**, 46—51 (1934).
 - Wirkung des Bakteriophagen im Organismus. Münch. med. Wschr. **1935** **I**, 77.
 - Die Verwendbarkeit der Bakteriophagen in der Therapie. Z. ärztl. Fortbildg **33**, 393 bis 396 (1936).
 - Neuere Ergebnisse der Bakteriophagenforschung. Zbl. Hyg. **41**, 481—501 (1938).
 - Bakteriophagen. Handbuch der Viruskrankheiten, herausgeg. von GILDEMEISTER, HAAGEN, WALDMANN. Jena 1939.
- HOUILLO, CH.: Action du bactériophage d'HERELLE dans les infections cornéennes d'origine ectogène. Bull. Soc. Ophthalm. Paris **1931**, 406, 407.
- INGE, G., A. LAKE and J. W. TOUMEY JR.: Experimental staphylococccic suppurative arthritis and its treatment with bacteriophage. Arch. Surg. **31**, 642—661 (1935).
- JACQUEMAIRE: Anesthésie locale et bactériophagie. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **56**, 842 bis 844 (1930).
- JASIEŃSKI, J.: Die Anwendung der Bakteriophagie in der Chirurgie. Polski Przegl. chir. **5**, 43—51 (1926).
- JAUSION, H. et A. SOLEIL: L'immunothérapie par les filtrats. Antivirus et bactériophage. Arch. Méd. mil. **97**, 225—266 (1932).
- KABESHIMA, T.: Thérapie expérimentale des porteurs de germes. C. r. Acad. Sci. Paris **170**, 71—75 (1920).
- KADEN, M. u. L. KASJANOWA: Bakteriologische und epidemiologische Beobachtungen über die Wirkungen des Bakteriophagen in vivo. Ž. Mikrobiol. (russ.) **18**, 140—144 (1937) u. deutsche Zusammenfassung S. 145.
- KAGAN, N. V.: Influence of bacteriophage on phagocytosis. C. r. Acad. Sci. URSS., N. s. **20**, 39—42 (1938).
- KAHN, B. L.: Bacteriophage therapy for pyoderma. Report of twenty cases. Arch. of Dermat. **24**, 218—227 (Aug. 1931).
- KASAHARA, M. u. S. J. UYESHIMA: Der Übergang der Bakteriophagen vom Blut in den Liquor. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 143—146 (1936).
- KASARNOWSKY, S., M. A. SELIKINA, E. T. POWLOWA u. E. M. NOWGORODSKY: Experimentelle Untersuchung der Bakteriophagie in vivo. Arch. biol. Nauk. (russ.) **35**, 715—727 (1934).
- KATZU, S.: Versuche über die Festigung von Bakterien gegen Bakteriophagen. Z. Immun.forsch. **44**, 247—300 (1925).
- KAZEEFF, W. N.: Le bactériophage — applications thérapeutiques et prophylactiques dans les maladies infectieuses. Nature (Paris) No 3001, 454—457 (1937).

- KESSEL, J. and E. J. ROSE: Bacteriophage therapy in bacillary dysentery of the FLEXNER type. *Ann. int. Med.* **6**, 1193—1199 (1933).
- KISTER, J.: Gegenwärtiger Stand der „Bakteriophagenfrage“. Zusammenfassende Besprechung der bisherigen Veröffentlichungen. *Zbl. Hyg.* **8**, 1—15, 81—94 (1924).
- KLIENEBERGER, E.: Passage von Bakteriophagen innerhalb des Organismus. *Zbl. Bakter. I Orig.* **122**, 168*—170* (1931).
- KLINE, G.: Effect of bile, sodium salts of bill acids and unsaturated fatty acids on bacteriophage action. *Proc. Soc. exper. biol. a. Med.* **24**, 735, 736 (1927).
- KOLMER, J. A. and A. RULE: A note on the treatment of experimental streptococcus meningitis of rabbits with bacteriophage. *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 1001—1003 (1933).
- KRESTOWNIKOWA, W. u. W. GUBIN: Die Verteilung und die Ausscheidung von Bakteriophagen im Meerschweinchenorganismus nach subcutaner Applikation. *J. Mikrob., Path. i Infekt. bol.* **1**, Nr 3—4 (1925).
- u. N. PETROWA: Die Wirkung des Bakteriophagen in vivo. *Ž. Mikrobiol. (russ.)* **15**, 582—586 (1935) u. deutsche Zusammenfassung S. 586.
- KRUEGER, A. P., H. K. FABER and E. W. SCHULTZ: Observations on the bacteriophage in infections of the urinary tract. *J. of Urol.* **23**, 397—426 (April 1930).
- LAMPERT, R., F. F. BOYCE and E. M. McFETRIDGE: Bacteriophage therapy. A clinical study, with special reference to the technique of application. *Amer. J. Surg., N. s.* **29**, 436—443 (1935).
- LAPOINTE: A propos du bactériophage. *Presse méd.* **1931**, 639.
- LARKUM, N. W.: Bacteriophagy in urinary infection. I. The incidence of bacteriophage and of bacillus coli susceptible to dissolution by the bacteriophage in urines: Presentation of cases of renal infection in which the bacteriophage was used therapeutically. *J. Bacter.* **12**, 203—223 (1926).
- Bacteriophagy in urinary infections. II. Bacteriophagy in the bladder. *J. Bacter.* **12**, 225—242 (1926).
- Bacteriophage from a public health standpoint. *Amer. J. publ. Health* **19**, 31—36 (1929).
- Bacteriophage treatment of staphylococcus infections. *J. inf. Dis.* **45**, 34—41 (1929).
- Bacteriophage in clinical medicine. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, 675—680 (1932).
- LEHNDORFF, H.: Therapeutische Anwendung des bakteriophagen Lysins (TWORT-D'HERELLE) bei Kinderkrankheiten. Vorläufige Mitteilung. *Wien. med. Wschr.* **1924 I**, 1051 bis 1054.
- LEVIT, Z.: Die Anwendung von Bakteriophagen bei der Furunkulose. *Sovet. Chir.* **5**, 47—55 (1935).
- LÉVY, M. M.: Étude critique du traitement de la fièvre typhoïde par le bactériophage. *Ann. Méd.* **18**, 136—142 (1925).
- LIENGMÉ, A.: Du traitement des infections par le bactériophage. *Rev. méd. Suisse rom.* **51**, 482—493 (1931).
- LINČEVSKA, M.: Der Einfluß der Galle auf den Bakteriophagen. *Ukrain. med. Visti* **1927**, 91—96 u. deutsche Zusammenfassung S. 131.
- LIPPELT, H.: Zur Frage der Bakteriophagenbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1102, 1103.
- LONDON, J.: Bacteriophage in its clinical aspect. *Indian med. Gaz.* **65**, 370—371 (Juli 1930).
- LYNCH, F. B.: The therapeutic use of bacteriophage and its practical difficulties. *Amer. J. clin. Path.* **1**, 449—453 (1931).
- MACNEAL, W. J.: Bacteriophages as help in the treatment of infections in children. *N. Y. State J. Med.* **31**, 1383—1386 (1931).
- The use of bacteriophages in wound infections and in bacteremias. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 805—810 (1932).
- Specific treatment of septic infections, particularly with aid of bacteriophage. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 623—634 (1934).
- and F. C. FRISBEE: Bacteriophage as a therapeutic agent in Staphylococcus bacteremia. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1150—1155 (1932).
- — Bacteriophage service to patients with Staphylococcus septicemia. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 170—178 (1936).
- — One hundred patients with Staphylococcus septicemia receiving bacteriophage service. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 179—195 (1936).

- MACNEAL, W. J., F. C. FRISBEE and M. APPLEBAUM: Bacteriophages in treatment of colon bacillus septicemia. *Arch. Surg. Chicago* **29**, 741—747 (Nov. 1934).
- — — Bacteriophages in chronic colitis of undetermined causation and in intestinal fistulas. *Arch. Surg. Chicago* **29**, 748 (Nov. 1934).
- — and E. A. SLAVKIN: Mechanism of bacteriophage action in Staphylococcus bacteremia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 12—14 (Okt. 1932).
- M. A. MCRAE and R. A. COLMERS: Further observations on bacteriophage action in the presence of blood. *J. inf. Dis.* **63**, 25—33 (1938).
- MANOUSSAKIS, C.: Le bactériophage et l'immuno-transfusion dans la fièvre typhoïde. *Presse méd.* **1939**, 959.
- MANTEUFEL: Hat die Lehre von den Bakteriophagen ein für die Therapie verwertbares Resultat ergeben? *Z. ärztl. Fortbildg* **1934**, 75, 76.
- MARCUSE: Demonstrationen zur Methodik des d'HERELLESchen Phänomens. *Zbl. Bakter. I Ref.* **74**, 386—388 (1923).
- Grundlagen und Aufgaben der Lysintherapie (d'HERELLESche Bakteriophagen). *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 334—336.
- MARMIER, L. et V. GRYZEZ: Purification du bactériophage par électrophorèse; son utilisation thérapeutique. *Ann. Inst. Pasteur* **55**, 641—653 (1933).
- MASLAKOWEY, P. u. S. KASARNOWSKY: Versuche der Darstellung von Antigenen mittels bakteriophagen Lysins. *Z. Hyg.* **108**, 13—22 (1927).
- MASON, J. T. and J. W. BAKER: Scalp laceration with infection. The use of bacteriophage. *Surg. Clin. N. Amer.* **13**, 1437, 1438 (1933).
- MCCAY, F. H.: The treatment of bacillary dysentery by bacteriophage. *Indian med. Gaz.* **67**, 666 (1932).
- MCKINLEY, E. B.: The bacteriophage in the treatment of infections. *Arch. of int. Med.* **32**, 899—910 (1923).
- MELNIK, M. J., R. J. CHOSTOWITSCH u. M. M. MITELMAN: Behandlung des Dysenteriekranken mit Bakteriophag. *Ann. Mečnikov Inst. (russ.)* **1**, 97—108 (1935).
- J. M. NICHINSON u. R. J. CHOSTOWITSCH: Dysenterieprophylaxis mit Bakteriophag. *Ann. Mečnikov Inst. (russ.)* **1**, 89—96 (1935).
- METZGER: Über eine Behandlungsmethode der chronischen Dysenterie bzw. der Colitis ulcerosa. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1376.
- MOLTKE, O.: Über die Anwendung des Bakteriophagen zur Behandlung der Colipyurie bei Kindern und Erwachsenen. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1931 I**, 378—391.
- MORISON, J.: Bacteriophage in cholera. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **28**, 563—570 (1935).
- Bacteriophage. *J. State Med.* **45**, 270—278 (1937).
- and B. K. P. CHOUDHURY: Cholera in a Khasi village and its treatment with bacteriophage. *Indian med. Gaz.* **65**, 124 (1930).
- E. M. RICE and B. K. P. CHOUDHURY: Bacteriophage in the treatment and prevention of cholera. *Indian J. med. Res.* **21**, 789—907 (1934).
- — — and R. H. HAYTHORNTHWAITE: Bacteriophage, essential oils and vaccination and their effects on cholera mortality. *Indian J. med. Res.* **22**, 317—339 (1934).
- and A. C. VARDON: A cholera and dysentery bacteriophage. *Indian J. med. Res.* **17**, 48—54 (1929).
- MORRISON, S. and R. E. GARDNER: The treatment of a lung abscess due to bacillus coli with a lytic filtrate. *J. amer. med. Assoc.* **107**, 33, 34 (1936).
- MUCKENFUSS, R.: Studies on the bacteriophage of d'HERELLE. XI. An inquiry into the mode of action of antibacteriophage serum. *J. of exper. Med.* **48**, 709—722 (1928).
- and C. KORB: Studies on the bacteriophage of d'HERELLE. X. Toxin production by normal and by resistant Shiga dysentery bacilli. *J. of exper. Med.* **48**, 277—283 (1928).
- MUNTER, H.: Über den Stand der Bakteriophagieforschung. *Zbl. Hyg.* **23**, 1—15 (1931).
- u. C. BOENHEIM: Über therapeutische Versuche mit bakteriophagem Lysin bei Kindern und Säuglingen. *Z. Kinderheilk.* **39**, 388—394 (1925).
- MUTSAARS, W.: De l'action protectrice exercée par le sérum normal sur les staphylocoques dorés, contre la fixation du bactériophage. *C. r. Soc. Biol.* **108**, 235—237 (1931).
- De l'action du sang normal sur la lyse transmissible du staphylocoque doré. *Ann. Inst. Pasteur* **51**, 605—625 (1933).

- NAIDU, B. P. B. and C. R. AVARI: Bacteriophage in the treatment of plague. *Indian J. med. Res.* **19**, 737—748 (1932).
- NELSON, A. R.: The effect of bacteriophage upon the phenomena of leucocytosis and phagocytosis. *J. of Immun.* **15**, 43—64 (Jan. 1928).
- NUNGESTER, W. J. and R. M. WATROUS: Accumulation of bacteriophage in spleen and liver. Following its intravenous inoculation. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31**, 901—905 (Mai 1934).
- NYBERG, C.: Über die Behandlung der Coli-Pyelitis mit Bakteriophagen. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **72**, 926—933 (1930) u. deutsche Zusammenfassung S. 933.
- O'CONNOR, M.: Bacteriophage treatment of dysentery in private practice. *Indian med. Gaz.* **73**, 210—212 (1938).
- OTTO, R.: Die Bakteriophagenfrage. *Med. Welt* **1927 I**, 969—971.
- u. H. MÜNTER: Zum D'HERELLESchen Phänomen. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 II**, 1579 bis 1581.
- — Das bakterio-phage Lysin, seine Beziehungen zum Bakterium und zu dem Antilysin. (Weitere Beiträge zum D'HERELLESchen Phänomen.) *Z. Hyg.* **98**, 302—327 (1922).
- — Bakteriophagie. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, herausgeg. von KOLLE, KRAUS, UHLENHUT, 3. Aufl., 1930.
- u. W. F. WINKLER: Beiträge zum D'HERELLESchen Phänomen. *Z. Hyg.* **96**, 118—160 (1922).
- PACETTO, G.: La batteriofago-terapia nelle infezioni piogeniche localizzate. *Policlinico, sez. chir.* **38**, 76—95 (1931).
- PASRICHA, C. L., O. DE MONTE and E. G. FLYNN: Bacteriophage in the treatment of cholera. *Indian med. Gaz.* **71**, 61 (1936).
- PATERSON, M. B. and F. H. ALBEE: Bacteriophage in relation to healing of osteomyelitis. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 376—378 (1930).
- PELOUZE, P. S. and F. S. SCHOFIELD: The gonophage. A laboratory and clinical study of the bacteriophagic principle elaborated by the gonococcus. *J. of Urol.* **17**, 407—438 (1927).
- PERAGALLO, J. u. R. SCUTI: Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über die bakterio-phagische Therapie des Typhus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **79**, 286 bis 291 (1936 II—1937 I).
- PETROVA, V.: Ein Versuch der Behandlung von chronischen colibacillären Harnblasenerkrankungen mit Bakteriophagen. *Ž. sovrem. Chir. (russ.)* **3**, 297—301 (1928).
- PIKKARAINEN, J.: Über die Bakteriophagenbehandlung der chronischen Colipyelitis und die Eigenschaften der bei dieser Krankheit auftretenden Colistämme. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim A* **16**, 1—131 (1933).
- POCKELS, W.: Die Bakteriophagentherapie in der Kinderheilkunde. *Mshr. Kinderheilk.* **35**, 229—236 (1927).
- PONS, R.: Le bactériophage anti-pestueux in vivo chez l'homme, chez le cobaye et chez la souris. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 437—447 (1932).
- Le bactériophage anti-pestueux in vivo. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 184—186 (Mai 1932).
- PREISZ, H. v.: Die Bakteriophagie. *Jena: Gustav Fischer* 1925.
- QUÉRANGAL DES ESSARTS, J.: Le bactériophage dans une épidémie de dysenterie bacillaire. (Applications thérapeutiques et prophylactiques.) *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 979—981 (1933).
- RAIGA, A.: Traitement des furoncles et des anthrax par le bactériophage de D'HÉRELLE. *Presse méd.* **1929 I**, 187—191.
- Traitement par le bactériophage de D'HÉRELLE, des panaris et des plaies infectées des doigts et de la main. *Progrès méd.* **1929 I**, 415—429.
- Traitement des mastites aiguës de l'allaitement par le bactériophage de D'HÉRELLE. *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **56**, 106—112 (1930). — *Presse méd.* **1930**, 197—201.
- Les anti-phages dans la bactériophagie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 745, 746 (1930).
- RAJA, K. G. K. E.: The use of bacteriophage against cholera in North Arcort District, Madras Presidency, in 1933. *Indian J. med. Res.* **22**, 397—424 (1934).
- RAKIETEN, M. L., G. ZALKAN and T. L. RAKIETEN: Bacteriophage inhibition by serum. *Yale J. Biol. a. Med.* **7**, 541—554 (1935).
- RAYNAL, J.: Étude des bactériophages appliqués à la prévention du choléra dans les Indes Anglaises. *Rev. d'Hyg.* **56**, 669—690 (1934).

- RAZEMON, P.: Le bactériophage dans la prophylaxie des complications pulmonaires de la chirurgie abdominale. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 797—799 (1929).
- RÉCAMER, J. et SOBIESKI: Un cas grave septicémie à staphylocoque guéri par le bactériophage intraveineux. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **61**, 60 (1935).
- REDON, L.: Contribution à l'étude du bactériophage de D'HERELLE dans l'infection. Presse méd. **1931**, 1838.
- RICE, TH. B.: The therapeutic use of bacteriophage in suppurative conditions. J. Indiana State med. Assoc. **21**, 509—513 (1928).
- The use of bacteriophage filtrates in the treatment of suppurative conditions. (Report of 300 Cases.) Amer. J. med. Sci. **179**, 345—360 (März 1930).
- and V. K. HARVEY: The therapeutic use of bacteriophage in suppurative conditions. Report of fifty cases. J. Labor. a. clin. Med. **14**, 1—12 (1928).
- RIDING, D.: Acute bacillary dysentery in Khartoum province, Sudan, with special reference to bacteriophage treatment: bacteriological investigation. J. of Hyg. **30**, 387—401 (1930).
- ROBERTSON, R. C.: Experimental work with the „bacteriophage“. China med. J. **43**, 795 bis 803 (1929).
- ROBIC, J.: Note sur le traitement de la peste par le bactériophage. Bull. Soc. Path. exot. Paris **26**, 756—760 (1933).
- ROHMER, P. et V. BERG: Quelques remarques sur la pyélite du no urrison et son traitement au bactériophage. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 498—507 (1925).
- ROSENTHAL, P.: Contribution à l'étude des antiphages. C. r. Soc. Biol. **99**, 1211—1213 (1928).
- RUČKOVSKY, S.: Versuch einer Anwendung des Bakteriophagen für prophylaktische Ziele bei Dysenterie. Gig. i Epidem. (russ.) **10**, 68—71 (1931).
- RUSSEL, A. J. H.: Un essai d'application du bactériophage à la prévention du choléra. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Subl. **24**, 271—273 (1932).
- RUTSCHKO, J. E. u. M. J. MELNIK: Versuche über die therapeutische Verwendung von Bakteriophagen bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1355, 1356.
- SANZ Y H. BENITEZ: Behandlung der Pyodermatitis mit Bakteriophagen. Actas dermatofiliogr. **23**, 32—36 (1930).
- SARTORIUS: Klinik und Ruhrforschung. Med. Klin. **1932 I**, 777—779.
- SAUVÉ: Un cas de staphylococcie de très haute gravité traité et guéri par des injections intraveineuses de bactériophage. Bull. Soc. nat. Chir. Paris **59**, 1382, 1383 (1933).
- et JAQUEMAIRE: Technique et résultats du bactériophage au point de vue chirurgical. Presse méd. **1929**, 1548.
- SCALFI, A.: Batteriofagoterapia. Mailand Ind. graf. ital. Strucchi **1935**, 216—258.
- SCHIEDEGGER, E.: Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das lytische Agens und den Ablauf der übertragbaren Bakteriolyse. Z. Hyg. **99**, 403—416 (1923).
- SCHIAVO, E.: Bakteriophagie und Bakteriophagentherapie. Boll. Ist. sieroter. milan. **13**, 113—134 (1934).
- SCHLESINGER, M.: Die spezifische Agglutination von Bakteriophageiteichen. Z. Hyg. **116**, 171—176 (1934).
- SCHLESS, R. A.: Staphylococcus aureus meningitis. Treatment with specific bacteriophage. Amer. J. Dis. Childr. **44**, 813—822 (Okt. 1932).
- SCHLUMM, E. and R. A. COOKE: Incidence and therapeutic value of staphylococcus bacteriophage in antrum infections. J. inf. Dis. **39**, 424 (1926).
- SCHMIDT-LABAUME u. H. FONROBERT: Über Versuche zur Erzeugung von Bakteriophagen gegen Gonokokken. Zbl. Bakter. I Orig. **112**, 379—381 (1929).
- SCHULTZ, W.: Bacteriophage as a therapeutic agent. California Med. **31**, 5—10 (Juli 1929).
- SEIDLMEYER, H.: Die Behandlung der Ruhr im Kindesalter mit Bakteriophagen. Z. Kinderheilk. **60**, 579—589 (1939).
- SEIFFERT, G.: Bakteriophagen als Schutz- und Heilmittel bei Cholera. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **40**, 460—465 (1936).
- SEIFFERT, W.: Der Charakter des D'HERELLESchen Phänomens. Z. Immun.forsch. **38**, 292 bis 353 (1923/24).
- Die Bewertung des D'HERELLESchen Phänomens. Seuchenbekämpfg **2**, 234—245 (1925).

- SERTIC, V.: Application de la méthode de purification des cultures mixtes de D'HÉRELLE, à la recherche de nouvelles races de streptophages. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 534, 535 (1930).
- SEVERI, A.: Ricerche sperimentali sulla batteriofagoterapia endoperitoneale. Clinica chir., N. s. **14**, 165—186 (1938).
- SHITATE, Y.: Studies on the bacteriophage of bacillus-coli. II. Experimental and clinical studies on the refined bacteriophage of the bacillus-coli from the urine, with special reference to therapeutic application in coli-cystitis. Orient. J. Dis. Infants **9**, 37—56 (1931).
- SIMON, S.: Die Behandlung der Ruhr mit Bakteriophagen. Rev. Științ. med. (rum.) **25**, 185—188 (1936).
- SKWIRSKY, P., A. SCINIZKY u. S. LISJANSKAJA: Zur Frage über den spezifischen Erfolg der Bakteriophagentherapie bei Typhus und Paratyphus. Sovet. vet. Wrač. Gaz. **1933**, Nr 17—18.
- SMIRNOW, P. u. M. GOLDIN: Das Schicksal des parenteral einverleibten Bakteriophagen im tierischen Organismus. Zbl. Bakter. I Ref. **122**, 512—515 (1931).
- T. NEMOLOWSKAJA u. S. LARINONOWA: Der Bakteriophage bei Unterleibstyphus. Ž. Epidem. i Mikrobiol. (russ.) **1934**, Nr 1.
- SMITH, G. H.: Bacteriophage and phagocytosis. I. Effect on resistant and dead bacteria. J. of Immun. **15**, 125—140 (März 1928).
- SMITH, J.: The bacteriophage in the treatment of typhoid fever. Brit. med. J. Nr 3315, 47—49 (Juli 1924).
- SONNENSCHNEIN, C.: Versuche der Entkeimung von Dauerausscheidern mittels Bakteriophagen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1926**, 419—423.
- Ergebnisse der Bakteriophagenforschung und Bakteriophagentherapie. Klin. Wschr. **1931 II**, 1376.
- Therapeutische Anwendung von Bakteriophagen, insbesondere beim Typhus. Klin. Wschr. **1933 I**, 685—686.
- Eigene Erfahrungen mit der Bakteriophagentherapie bakterieller Infektionskrankheiten, insbesondere des Typhus. Zbl. Bakter. I Orig. **135**, Beih., 171*—177* (1935).
- Weitere Erfahrungen mit Bakteriophagen. Zbl. inn. Med. **59**, 537, 538 (1938).
- u. F. E. KOCH: Bakteriophagenbehandlung bei Paratyphus. Dtsch. Arch. klin. Med., **167**, 294—301 (1930).
- SOUCHARD, L.: Essais thérapeutiques du Choléra par le bactériophage de D'HÉRELLE. Ann. Inst. Pasteur **44**, 125—140 (Febr. 1930).
- SPENCE, R. C. and E. B. MCKINLEY: The therapeutic value of the bacteriophage in treatment of bacillary dysentery. South. med. J. **17**, 563—571 (Aug. 1924).
- STEINMANN, J.: Injections de bactériophage intra-carotidien pour le traitement de foroncles du nez avec début d'extension vers le sinus caverneux. Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 1189, 1190.
- STOEL, G.: Bacterium coli et Bactériophage anti-coli dans les cultures cellulaires. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 906—908 (1931).
- STOUT, B. F.: Septic cavernous sinus thrombosis. Report of two cases with recovery of one following bacteriophage therapy. J. Labor. a. clin. Med. **17**, 28, 29 (1931).
- Bacteriophage therapy. Texas State J. Med. **29**, 205—209 (Juli 1933).
- SUKNEW, W., A. ULISSKO u. S. MICHALOW: Bakteriophagentherapie der Dysenterie. Ž. Mikrobiol. (russ.) **17**, 910—915 (1936) u. deutsche Zusammenfassung S. 915.
- SUMYOSHI, Y.: Bauchhöhlenexsudat und Bakteriophage. Z. Immun.forsch. **39**, 377—382 (1924).
- SUZUKI, T.: The treatment of dysentery with bacteriophage. J. of orient. Med. **1**, 36—38 (1923).
- TADDEI, A.: Gli adattamenti de batteriofago. Boll. Ist. sieroter. milan. **11**, 661—676 (1932).
- TAVERNIER, L.: Le bactériophage intra-veineux dans l'osteomyelitis aigue. Presse méd. **1930**, 545.
- TAYLOR, J., S. GREVAL and U. THANT: Bacteriophage in bacillary dysentery and cholera. Indian J. med. Res. **18**, 1, 117—136 (1930/31).
- THIBAIRENG, H.: Bactériothérapie locale par le bactériophage. Presse méd. **1935**, 1514.
- TOWN, A. E. and F. C. FRISBEE: Bacteriophage in ophthalmology: Preliminary report. Arch. of Ophthalm. **8**, 683—689 (Nov. 1932).

- VACCARO, H. u. M. PÉREZ: Beiträge zum Studium der Erhaltung des Bakteriophagen. *Rev. Inst. bacter. Chile etc.* **5**, 35—47 (1936).
- VAILL, S. and G. L. MORTON: Bacteriophage therapy in bacillary dysentery. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 594—600 (1937).
- VILLAZON, N. M.: Bactériophage efficace contre le bacille de la peste. *C. r. Soc. Biol. Paris* **89**, 754—756 (1923). — *J. amer. med. Assoc.* **82**, 250 (Jan. 1924).
- VIOLLE, H. et M. ROURE: Quelques essais de traitement de la fièvre typhoïde par le bactériophage. *Presse méd.* **33**, 1236 (Sept. 1925).
- VOSS, J. A.: Einige Beobachtungen über den Bakteriophagen und die Bakteriophagentherapie. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **90**, 853—877 (Aug. 1929) u. franz. Zusammenfassung S. 874, 875.
- WALKER, J. E.: The protective effect of bacteriophage against the simultaneous injection of colon bacilli. *J. inf. Dis.* **45**, 73—78 (Juli 1929).
- WEHRBEIN, H. L. and L. NERB: Bacteriophage in the treatment of urinary infections. With an appendix on the technique of phage preparation. *Amer. J. Surg.* **29**, 48—53 (1935).
- WERTHEMANN, A.: Das Verhalten der übertragbaren Lysine („Bakteriophagen“) in der Zirkulation von Kalt- und Warmblütern. *Arch. f. Hyg.* **91**, 255—266 (1922).
- WOLFF, L. H.: Bakteriophagenstudien. Bakteriophagenwirkung im Blut. *Z. Immunforsch.* **45**, 511—514 (1926).
- WOLLMAN, E. et E. WOLLMAN: Action des acides sur les bactériophages. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 1703, 1704 (1928).
- ZAYTZEFF-JERN, H., H. D. HARVEY and F. L. MELENEY: B. coli bacteriophage in the treatment of B. coli peritonitis in mice. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 741—743 (1932).
- E. L. HOWES and F. L. MELENEY: Studies in bacteriophage. I. The behavior of the bacteriophage and the bacteria in the lesion after the treatment of acute staphylococcus skin infections with bacteriophage. *J. Labor. a. clin. Med.* **19**, 1157—1171 (1934).
- and F. L. MELENEY: Studies in bacteriophage. III. The significance of tests for the inhibition of the bacteriophage phenomenon by human serum. *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 284—290 (1936).
- ZDANSKY, E.: Kritische und experimentelle Beiträge zur Frage der Wirkungsmöglichkeit der Bakteriophagen im Warmblüterorganismus und in der freien Natur. *Z. Hyg.* **103**, 164—176 (1924).
- Über die Bakteriophagie und die Möglichkeit ihrer therapeutischen Verwendung. *Seuchenbekämpfung* **2**, 150—159 (1925).
- Versuche einer Bakteriophagentherapie bei Coliinfektionen der abführenden Harnwege. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 533—548 (1925).
- ZOELLER, CHR. et MANOUSSAKIS: Étude sur le bactériophage en sacs de collodion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1091—1093 (1925).

V. Malaria.

Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.

Von

CLAUS SCHILLING-Berlin.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.

	Seite
I. Die Plasmodiosen	294
II. Die allergischen Erscheinungen bei den Plasmodiosen:	295
1. Im klinischen Verlauf	295
2. Die allergischen Reaktionen des infizierten Körpers; Serologie	302
III. Die allergisierenden Faktoren:	305
1. Die Parasiten	306
2. Die Wege der Infektion	308
3. Die Überträger	308
4. Andere Faktoren	309
IV. Experimentelle Allergisierung:	310
1. Beim Menschen	310
2. Bei Affen	315
3. Bei Vögeln	317
V. Immunität und Epidemiologie	318
VI. Immunität und Therapie	321

I. Plasmodiosen.

Wenn die Ergebnisse der Malariologie und im besonderen der Immunitätsforschung bei der Malaria¹ zusammengefaßt werden sollen, so ist es nicht möglich, die Darstellung auf die klassischen drei Formen der Tertiana, der Quartana und der Perniciosa zu beschränken; Plasmodium ovale als eine vierte Art muß mit herangezogen werden. Und wichtiger noch sind die Analogien, die sich aus den neuesten Experimenten mit den Plasmodiosen der Affen und der Vögel ergeben.

Seitdem wir ferner, dank der Entdeckung VON WAGNER-JAUREGGS, berechtigt sind, Malaria zu therapeutischen Zwecken nicht bloß bei Paralytikern hervorzurufen, sondern auch ihre Wirkung auf andere Erkrankungen zu prüfen, hat sich auch unsere Kenntnis von der Immunität beim Wechselfieber beträchtlich erweitert. Bei solchen malariotherapeutischen Versuchen haben sich Erscheinungen ergeben, die zwar nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit „Immunität“, d. h. mit völliger Unempfindlichkeit gegen Neuinfektionen, stehen; hat doch z. B. JAMES es für nötig erachtet, zwischen recrudescences, relapses und recurrences je nach der Dauer der fieberfreien Perioden zu unterscheiden;

¹ Im folgenden werde ich mit „Malaria“ nur die Plasmodiose der Menschen bezeichnen.

eigene Versuche haben gezeigt, daß Immunität gegen Schizonten nicht schützt gegen Sporoziteninjektionen u. a. m. Aber solche Phänomene sind doch nur dann verständlich, wenn man sie als Reaktionen des Körpers auf den Reiz der Infektion auffaßt.

Angesichts dieser sehr verschiedenen Reaktionsarten erscheint es angebracht, statt einer Beschränkung auf die Immunität im strengen Sinne, die Betrachtung auf die *Allergie* und ihre Erscheinungen bei der Malaria auszuweiten. Auch hier kommen hinzu die Modellversuche an Affen und Vögeln mit Plasmodien, wie sie im vierten Abschnitt besprochen werden sollen.

Weiterhin müssen epidemiologische Betrachtungen die Immunitätslage der betroffenen Bevölkerung in Rechnung setzen.

Und schließlich ist die Frage zu diskutieren, ob die übliche Therapie die Immunisierung des Kranken stören kann oder nicht.

Beschränken will ich aber dies Thema auf die Allergien bei Plasmodiosen, also Infektionen mit denjenigen Hämosporidien, die die ungeschlechtliche Vermehrungsphase nicht in Organzellen (wie die Hämoproteiden), sondern in roten Blutkörperchen durchlaufen.

Die apigmentierten Parasiten, die bei fünf verschiedenen Vogelarten in den Endothelien der Capillaren des Gehirns, der Lungen und anderer Organe gefunden wurden (JAMES, BRUMPT, RAFFAELE, KIKUTH u. a.) sollen gleichfalls nicht weiter erwähnt werden, weil sie, so interessant sie sind, bisher auf ihre antigenen Eigenschaften nicht geprüft wurden.

Im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 8, habe ich unter dem Titel „Immunität bei Protozoenkrankheiten“ die bis 1930 bekannten Tatsachen zusammengefaßt. Weitere allgemein gehaltene Beiträge und Übersichten finden sich im Literaturverzeichnis.

II. Die allergischen Erscheinungen bei den Plasmodiosen.

1. Im Verlaufe der Infektion.

Nicht jede Einverleibung von Plasmodien führt zur Infektion¹. Schon MÜHLENS, WEYGANDT und KIRSCHBAUM stellten (1920) unter 20 mit Tertiana-blut injizierten Paralytikern 5 Refraktäre fest. JAMES hatte bis 1926 25% Refraktäre unter seinen englischen Impfungen. Gelegentlich der Impfungen mit großen Parasitenmengen zur Behandlung der Paralyse und anderer Erkrankungen wird man diese primäre oder Grundresistenz nur ganz ausnahmsweise zu beobachten Gelegenheit haben; Verfasser (1939) hat, da er auf eine Immunisierung hinarbeitete, kleine und kleinste Mengen von Schizonten und Sporoziten injiziert. 100—750 Schizonten rufen von der Subcutis aus keine Infektion hervor; 1000—1250 Schizonten subcutan infizierten von 3 Personen eine (1000). Das auffallende Ergebnis, daß Verfasser (1939) mit 50—1000 Sporoziten bei der ersten subcutanen Injektion niemals eine Infektion erzeugen

¹ Die meisten Untersuchungen, besonders die Versuche am Menschen, sind mit *Plasmodium vivax* angestellt. Wo im folgenden nichts anderes vermerkt ist, bezieht sich der Text auf *Tertiana*. — Es scheint mir kein Anlaß vorzuliegen, spontan entstandene, von induzierter (durch Blutüberimpfung oder durch Anophelesstich erzeugter) Malaria getrennt zu behandeln; weder das klinische Bild, noch die Pathogenese und besonders die Immunitätserscheinungen sind so abweichend, daß sie eine Sonderung rechtfertigen würden.

konnte, während die zweite Injektion der gleichen Menge infizierte, wird S. 312 besprochen werden.

In die Blutbahn injiziert, haben 100—1000 Sporozoiten keine Infektion bewirkt (C. SCHILLING 1939). RAFFAELE (1937) konnte, auch wenn er 250 cem einer Person, die 3 Tage vorher (!) Sporozoiten von Tertiana intravenös eingespritzt erhalten hatte, auf einen Gesunden übertragen, damit keine Infektion erzielen. RAFFAELE deutet dies im Sinne der Annahme einer Entwicklungsphase zwischen Sporozoiten und Schizonten; ich möchte annehmen, daß in den 250 cem noch nicht genug Schizonten vorhanden waren, um die natürliche primäre Resistenz zu überwinden.

Eine gewisse natürliche Resistenz des Menschen als Spezies „Homo“ muß also angenommen werden; sie ist beim Neugeborenen am geringsten, wie der hohe Parasitenindex (bis 100%) der Kleinkinder in hyperendemischen Malaria-gebieten beweist. Beim erwachsenen Nichtdurchseuchten ist sie vorhanden, kann aber leicht durch starke Infektion durchbrochen werden.

Bei amerikanischen Negern glauben BOYD und STRATMAN THOMAS (1933) in 3 von 6 Fällen eine Immunität gegen Tertiana beobachtet zu haben; ob es sich, wie die Autoren annehmen, um eine *Rassenimmunität* oder um eine in der Jugend durchgemachte Infektion handelt, dürfte schwer zu entscheiden sein. Rassenimmunität müßte sich am deutlichsten bei den am wenigsten resistenten Personen zeigen; nun sind aber gerade die Kleinkinder der afrikanischen Neger bis zu 100% infiziert und ihre Sterblichkeit ist eine sehr hohe. Wenn ihre Resistenz tatsächlich eine höhere ist als z. B. bei Europäerkindern, so könnte sie sich doch nur in einer schnelleren Entwicklung der Allergie äußern, und hierfür sind keine Beweise gegeben.

Eine angeborene und ererbte „Immunität“ gegen Malaria nimmt auch WATSON (1932/33) bei dem (offenbar ganz ungewöhnlichen) Zustande der altindischen Rassen in den Jeypurbergen an: hohe Parasitenraten bei Kindern wie Erwachsenen, Milzindex der Kinder sehr hoch, trotzdem Wohlbefinden und „gutes Aussehen“. Solche Angaben können aber nicht die Auffassung wissenschaftlich begründen, daß „diese Leute eine deutliche ererbte Immunität besitzen“; nur Reinfektionen können hier Klarheit schaffen.

THOMSON (1932/33) glaubt aus der Tatsache, daß bei Negerkindern in hochendemischen Gebieten kein Schwarzwassereber vorkommt, auf eine Rassen- und ererbte Immunität schließen zu müssen. Genauere Angaben fehlen.

Die Tatsache, daß in hyperendemischen Gebieten Tanganyikas die Kindersterblichkeit (an Malaria?) eine sehr hohe ist, daß aber die Kinder nach einigen Jahren eine hochgradige Immunität erwerben, deutet B. WILSON (1936) dahin, daß es eine ererbte Resistenz nicht gebe, daß aber die in diesen Ländern geborenen Kinder fähig seien, rasch einen hohen Immunitätszustand zu erreichen.

Eine natürliche Immunität können auch z. B. Affen (*Macacus cynomolgus* gegen *Plasm. knowlesi*) besitzen (MALAMOS 1937), sowie viele Vögel gegen die Plasmodien anderer Vogelarten, z. B. Hühner gegen *Plasm. relictum*.

Eine basale Resistenz, sei sie eine „natürliche“ oder eine ererbte, ist im strengen Sinne keine allergische Erscheinung, da ja keine Antigeneinwirkung auf die betreffende Person voraussetzt.

Hiervon scharf zu trennen ist die Resistenz gegen Infektion nach vorausgegangenem primärer Reaktionsperiode, also die *aktiv erworbene Resistenz*.

Nach CL. SCHILLING (1934) ist bereits der Übergang des unregelmäßigen Anfangsfiebers nach Impfmalaria in die typische Tertiana, d. h. der erste Anfall, auf Antigeneinwirkung und Antikörperbildung zurückzuführen, also eine allergische Erscheinung (s. Abb. 1).

Das Schema beruht auf der Tatsache (VAN ASSEDELFT 1931, in der Abb.: 1), daß schon vor dem ersten Anfall¹ ein Absterben der Plasmodien stattfindet. Schon während der Inkubationszeit werden Antigene (2), wahrscheinlich Toxine,

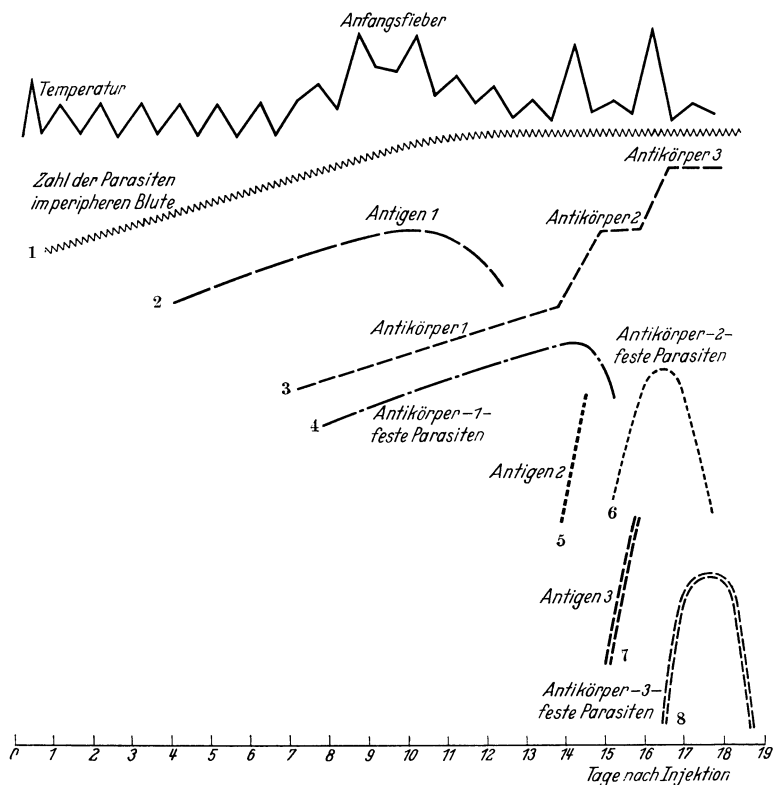


Abb. 1.

aus den Parasiten frei, welche Antikörperbildung (3) auslösen; gegen diese wird eine Generation von Plasmodien „fest“ (4) und ruft den ersten Anfall hervor. Das typische Wechselfieber ist bereits eine allergische Erscheinung.

Der Infektionsmodus spielt eine gewisse Rolle: CIUCA, BALLIF und CHELARESCU (1934) konnten durch Blutüberimpfung in Rumänien nur 50% der Patienten mit Tertiana infizieren (was eine starke Durchseuchung der Bevölkerung mit Tertiana beweist). Durch den Stich infizierter Anopheles konnten aber 70% der Geimpften infiziert werden. Der Verlauf der Infektion, die objektiven und subjektiven Erscheinungen der Krankheit und besonders die allergischen Reaktionen sind bei beiden Modi der Einverleibung die gleichen.

¹ Mit „Anfall“ bezeichne ich die einzelne Temperatursteigerung bis zu ihrem kritischen Wiederabfallen. Eine Reihe von Anfällen bilden eine „Fieberzeit“ (kein schönes, aber ein kurzes Wort).

Auch die auf den ersten Anfall folgenden typischen Temperaturschwankungen beruhen auf abwechselnder Aktivität von Antigenen und Antikörpern (5 und 6, bzw. 7 und 8); sie werden ausgelöst durch Parasiten, welche gegen die Antikörper „fest“ geworden sind. Daß solche Antikörper tatsächlich gebildet werden, hat NEUMANN (1933) nachgewiesen: das Serum eines Kranken, *nach* dem Tertianafall entnommen, wirkt parasitizid auf die Plasmodien, die *zu Beginn des Anfalls* entnommen und in der Kälte aufbewahrt worden waren; hierin liegt das Ausschlaggebende des Versuches.

Die erste Periode der Malariainfektion ist also gekennzeichnet durch das wechselnde Ineinandergreifen von Antigen- und Antikörperbildung, begleitet von den bekannten heftigen Temperaturschwankungen. Auch bei den Rückfällen wird dieser Rhythmus beibehalten. Die Schnelligkeit, mit welcher Antigenausschwemmung, Antikörperbildung und Festigung der Parasiten aufeinander folgen, ist für die Pathogenese des Malariaanfalls charakteristisch.

Wenn dieser Verlauf der Anfälle nicht durch Chinin oder ähnliches unterbrochen wird bzw. werden muß, so werden nach verschieden langer Zeit [BOYD und COGGESHALL (1938) haben die Anfälle bis zu 60 Tage lang ablaufen lassen] diese Attacken subjektiv wie objektiv schwächer, das Fieber steigt nur mehr wenig an und erlischt allmählich ganz; Parasiten, besonders Gametocyten, bleiben dann noch längere Zeit in verringerter Zahl im Blute nachweisbar. Dies spontane Abklingen der Fieberzeit wird von den meisten Autoren als erstes Zeichen einer erhöhten Resistenz, als die Folge der Summierung von Schutzstoffen im Blute gedeutet. Eine andere Auffassung leitet sich von den Beobachtungen bei der Festigung von Trypanosomen und Spirochäten gegen Antikörper und Arzneimittel ab, wonach eine durch die Antikörperbildung bewirkte Selektion der jedesmal widerstandsfähigsten Plasmodien, schließlich die Fähigkeit der Parasiten, Rezidiv- bzw. arzneifeste Stämme zu bilden, erschöpft und nur mehr eine geringe Zahl von Erregern übrig läßt, die zur Erzeugung typischer Anfälle nicht mehr genügt.

Bis zum Abschluß der ersten Fieberzeit, sei er durch spontanes Abklingen der Anfälle oder durch einen therapeutischen Eingriff bedingt, kann man die erste Periode des Allergisierungsprozesses rechnen; später werden die akuten Erscheinungen durch fieberfreie Perioden abgelöst, in welchen die Antigenbildung und -wirkung wahrscheinlich eine von der primären Fieberzeit etwas verschiedene ist. Die Zahl der Parasiten im peripheren Blute nimmt ab und ist wohl auch in den inneren Organen gesunken (TOPORKOV 1936); vor allem hören die Antigenstöße und die heftigen Antikörperbildungen auf. Daß aber mit Aussetzen des Fiebers eine völlige Inaktivität der Antigene eingetreten wäre, daß die weitere Entwicklung der Immunität also lediglich eine Nachwirkung der Antigenstöße während der Fieberanfälle sein sollte, kann ich mir nicht vorstellen.

Der primären Fieberzeit pflegt nach kurzer Pause, oft schon nach wenigen Tagen, ein *Rezidiv* (nach JAMES: „recrudescence“ innerhalb von 8 Wochen) zu folgen; die Rezidive beginnen ohne Anfangsfieber, fast immer mit Schüttelfrost, und im Blute sind sehr früh, oft schon beim ersten Anfall Gametocyten vorhanden. Diese Besonderheiten, wie auch der allmählich immer leichter werdende Ablauf, und die hervortretende Neigung zum spontanen Abklingen der Fieberzeiten, können erzwungen als Zeichen einer zunehmenden Widerstandskraft gedeutet werden.

Diese Resistenz genügt aber noch nicht, um den Körper auch gegen *Superinfektionen* völlig immun zu machen; innerhalb der langen fieberfreien Zeit (nach JAMES 24 Wochen), welche gewöhnlich auf die Frührezidive folgt, kann man bei einem Kranken so gut wie immer eine Neuinfektion durch Einspritzung des gleichen Stammes von Plasmodien, der die primäre Fieberzeit ausgelöst hat (homologer Stamm), setzen. Aber die Anfälle nach Superinfektion sind leichter als die primären, fast immer rein tertian, dauern weniger lang und enden sehr oft spontan. Hier liegt also eine unverkennbare Allergie, „eindrucksvoller Unterschied“ (JAMES), vor. Daß die primäre Infektion noch nicht erloschen ist, ergibt sich (bei nicht Superinfizierten) aus dem Auftreten von *Spätrezidiven*, die sowohl innerhalb der ersten 6—8 Monate nach der ersten Fieberzeit (dann nennt sie JAMES „relapses“) als auch noch später sich ereignen können (nach JAMES „recurrences“). Nach einem oder mehreren solcher Spätrezidive der Tertiana gelingt es dann nicht mehr eine Wiederimpfung mit dem gleichen Stamm von Tertiana zum Angehen zu bringen. Nun ist eine absolute Immunität gegen homologe Parasiten eingetreten.

Man wird zweckmäßig die Rezidivperiode II bezüglich der Immunitätsentwicklung in zwei Abschnitte unterteilen: Den ersten (a), der durch unvollständige Resistenz gegen Superinfektionen gekennzeichnet ist, und den zweiten (b) der völligen Immunität gegen Superinfektionen. Die Grenze zwischen beiden Abschnitten ist beträchtlichen individuellen Schwankungen unterworfen.

Ich halte es für zweckmäßig, den Begriff „Immunität“ für den Zeitabschnitt *völliger* Unempfänglichkeit gegen *erneute* Zufuhr des Antigens zu reservieren, die Periode IIa als „Resistenzperiode“, die Periode IIb als „Prämunitionszeit“ (SERGENT), die ganze Periode II aber als „labile Infektion“ zu bezeichnen.

Der allmähliche Immunisierungsprozeß ist bisher etwas schematisch dargestellt worden. Ich folgte im großen und ganzen den Vorstellungen, wie sie zuerst ROBERT KOCH gewonnen und dargestellt hat, versuchte aber auch den Gedankengängen von E. und E. SERGENT Rechnung zu tragen und habe auch eigene Deutungen der Tatsachen eingefügt. Viele Autoren haben neuerdings epidemiologische und experimentelle Beobachtungen beigebracht, die dieses Schema in manchen Punkten ergänzen, erweitern und modifizieren, wie dies im folgenden darzustellen sein wird.

In hyperendemischen und endemischen Malariagebieten spielt sich die Immunisierung in den ersten Lebensjahren ab. Nach KLIGLER und MER (1933) ist die entscheidende Periode das 4. und 5. Lebensjahr, in denen die Resistenz entwickelt wird. Dies ist die Erfahrung vieler Forscher. Krankheitserscheinungen beobachtet man in Rumänien bei 40% der Jugendlichen von 0—14 Jahren, bei Personen bis zu 30 Jahren nur in etwa 15%; jenseits 50 Jahren erkranken die Einheimischen höchstens zu 5% an Malaria (BALTEANU, ALEXA und ALEXA 1935).

Die Immunität gegen *Plasm. falciparum* tritt nach PARROT und CATANEI (1938) in Algier später ein, ist weniger ausgeprägt und erlischt schneller als bei *Plasm. vivax* und *malariae*. Das gleiche hat PISTONI (1937) in Erythräa beobachtet.

Während die Entwicklung der Immunität, wie sie 1938 von JAMES und CIUCA geschildert wurde, von der Mehrzahl der Malariologen anerkannt wird,

ist man noch keineswegs enig darüber, ob der II. Periode, der der Rezidive, eine *dritte der Parasitensterilität* bei erhaltener Immunität gegen Reinfektionen folge.

Für diese Anschauung spricht, daß es CIUCA nicht gelungen ist, mit 200 ccm Blut eines voll immunen Patienten einen Gesunden zu infizieren. Per analogiam kann man aus den Versuchen von E. und E. SERGENT bei der Infektion der Kanarienvögel mit *Plasm. relictum* schließen, daß mit der labilen Infektion auch die Immunität erlischt. Daß bei der *Plasm. knowlesi*-Infektion der Affen eine Periode steriler Immunität existiere, ist äußerst wahrscheinlich.

Gegen die Annahme einer sterilen Immunität spricht, daß die Übertragung auch von größeren Mengen von Blut eines Immunen noch nicht beweist, daß nicht in den inneren Organen die Infektion noch vorhanden ist. EMILE-WEIL (1934) beschreibt 3 Fälle, bei denen nach Milzexstirpation (einer ohne Malaria-vorgeschichte, aus Korsika; der zweite stammte aus Algier, ohne Malariaanamnese, seit 13 Jahren in Frankreich; der dritte, Grieche aus Smyrna, seit 16 Jahren in Frankreich) die Malaria rückfällig wurde. Deshalb kann der von JAMES mitgeteilte Fall, bei welchem 5 Jahre nach der Infektion noch Immunität, aber keine Parasiten mehr nachgewiesen werden konnten, nicht als eindeutig beweisend anerkannt werden.

Analoge Untersuchungen mit *Plasm. knowlesi* haben ergeben (CIUCA 1938), daß z. B. bei einem Patienten, der damit infiziert worden war und eine Fieberzeit überstanden hatte, nach etwa $2\frac{1}{2}$ Monaten keine Parasiten mehr im peripheren Blute nachweisbar waren; Übertragungen von Blut auf *Silenus rhesus*, den kurzschwänzigen Javaaffen waren ohne Erfolg. Bei einer zweiten Reinoculation desselben Patienten waren die in die Vene gespritzten Plasmodien schon nach 6 Stunden aus der Blutbahn verschwunden. Bei dieser Infektion des Menschen mit einer Plasmodienart, die bei ihm natürlicherweise nicht vorkommt, ist also eine sterile Immunität erwiesen.

Daß die Malaria, wenn keine Superinfektionen erfolgen, nach längerer Zeit von selbst erlischt — MÜHLENS z. B. nimmt etwa 6 Jahre an —, geht aus Beobachtungen aus und nach dem Weltkriege hervor; hierfür ist aber keine experimentelle Grundlage vorhanden.

BOYD und COGGESHALL unterscheiden zwei Phasen der Entwicklung der Immunität: die erste Phase umfaßt die Zeit unmittelbar nach einer Fieberzeit, wenn die Temperatur wieder normal geworden ist, aber noch viele Parasiten (z. B. 500 pro Kubikmillimeter) im Blute kreisen; und eine zweite, in welcher eine geringe, sogar submikroskopische Parasitämie besteht und Superinfektionen mit dem gleichen Stamme nicht mehr angehen. Da ich (s. S. 305/6) die Parasitämie nicht für einen Maßstab der Infektion des Organismus, sondern für einen zufälligen Befund ansehe, kann ich mich dieser Einteilung nicht anschließen.

BOYD und COGGESHALL (1938) beobachteten bei Tertianafieberzeiten, die spontan endeten, 58% klinische Rückfälle, bei Perniciosa 42,8% Rückfälle. (Wurden die Anfälle durch Therapie unterbrochen, so traten bei Vivaxinfektion 100% Rückfälle ein, bei Falciparuminfektion 85,6%.) Diese Autoren rechnen alle Erkrankungen innerhalb der ersten 60—70 Tage zur ersten Fieberzeit. Nahmen sie aber als letzten Tag der ersten Fieberzeit den Tag, an welchem die 2-tägigen oder täglichen Anfälle aufhörten (? unregelmäßig wurden), so traten 73% der

Rückfälle von Tertiana und 92% der Rückfälle von Perniciosa innerhalb der folgenden 8 Wochen auf. Wichtiger aber für die Frage der Immunität ist folgende Beobachtung der genannten Autoren: Innerhalb von 8—24 Wochen nach Abbruch der regelmäßigen Anfälle traten bei Tertiana noch 13,2% Rückfälle (nach JAMES also: *recrudescences plus relapses*) auf, bei Perniciosa nur mehr 7,85%; und nach 24 und mehr Wochen kamen bei Tertiana noch 14,2%, bei Perniciosa aber 0% Rückfälle vor.

Diese Tatsachen sprechen dafür, daß bei Perniciosa die Bereitschaft zu baldigen Rückfällen (beim Kranken oder beim Parasiten?) größer ist als bei Tertiana, daß aber bei Perniciosa die spontane oder therapeutische Abheilung (bei BOYD nicht getrennt angegeben) früher und energischer einsetzt als bei der „hartnäckigeren“ Tertiana.

Bei dem vielfach, auch von nur benutzten Tertianastamm „Madagaskar“ treten etwa am 7. Fiebertage Gametocyten auf. Auch diese Tatsache kann vielleicht als frühzeitige Immunitätsreaktion in diesem Falle der Parasiten aufgefaßt werden: es spielen sich an den asexuellen Schizonten einmalige, sehr tiefgreifende Veränderungen ab, es entstehen Gametocyten, die im Blute funktionslos kreisen, in den Ventriculus der Anophelesmücke übergeführt, sich aber als sexuell differenziert, als ♂ und ♀ erweisen und zur Befruchtung schreiten. Auch BAGSTER WILSON (1936) nimmt auf Grund seiner Beobachtungen an Negerkindern in Tanganjika an, daß das Auftreten der Gametocyten mit der Immunisierung in Zusammenhang stehe. Die schönen Versuche M. HARTMANNs und seiner Schule an Algen zeigen, daß auch bei diesen eine sexuelle Differenzierung aus sexuell indifferenten Zellen stattfindet. Es liegt nahe, für diese Differenzierungen asexueller in sexuelle Stadien Reaktionsprodukte des Wirtsorganismus verantwortlich zu machen. — Wird dieser Immunisierungsprozeß unterbrochen, wenn der Arzt die Fieberzeit durch eine Therapie abkürzt? Stört das Kupieren der Anfälle die Entwicklung der Immunität? Ganz einig sind die Malariologen hierüber noch nicht, aber die Mehrzahl der Untersucher verneint diese Frage (s. S. 321).

CORRADETTI (1936) hat seine Impfmalariker in drei Gruppen eingeteilt (Behandlung nach dem 1. Anfall, dem 5. bzw. 10. Anfall) und beobachtet, daß um so mehr Rezidive eintreten, je früher behandelt wurde; läßt man 10 Anfälle vorbeigehen, ehe man behandelt, so treten nach etwa 6 Monaten überhaupt keine Spätrezidive mehr auf. Man hat den Eindruck, als ob in der ersten Fieberzeit die Resistenz sich stark vermehre und die Chininbehandlung den Erregern gleichsam den Rest gebe. Die allergischen Reaktionen haben beim Spätbehandelten Zeit sich zu entwickeln, sie unterstützen die Chininwirkung.

Etwas anders scheint die Kupierung der Infektion bei der Plasmodiose der Vögel zu wirken. Die Brüder SERGENT haben gezeigt, daß Kanarienvögel, deren Plasm. *relictum*-Infektion durch Chinin völlig steril geheilt worden war, für eine Neuinfektion voll empfänglich waren; in diesem Falle geht die vorherige Immunität durch die Therapie verloren. Auf Grund dieser Tatsachen haben sie den Ausdruck „*prémunition*“ geformt, der sich neben älteren Bezeichnungen („labile Infektion“ [CL. SCHILLING], „stumme Infektion“ [REITER] u. a.) eingebürgert hat.

2. Die allergischen Reaktionen des infizierten Körpers; Serologie.

Gemäß dem im ersten Abschnitt aufgestellten Umriß dieses Referates fällt das *Anfangsfieber*, das mit großer Regelmäßigkeit bei überimpfter *Tertiana* beobachtet wird (s. das Schema S. 297), nicht in den Kreis unserer Betrachtung. Denn der befallene Körper kommt ja zum ersten Male mit den Erregern in Konflikt, ist also nicht allergisch. Im Gegensatz dazu setzen die Rezidive und die Superinfektionen stets ohne vorhergehendes Anfangsfieber plötzlich ein; so treten diese Anfälle in einem bereits allergischen Körper auf. Daß der Beginn der typischen Kurve nach Anschauung der Verfasser bereits ein Zeichen der Allergie sei, wurde schon erwähnt (S. 297). Daß eine Malaria-„Erkrankung“, besonders das Fieber, zur Entwicklung einer erhöhten Resistenz und Immunität notwendig sei, wird allgemein angenommen. Das Fieber soll ja auch bei der Paralysetherapie das Ausschlaggebende sein.

Verfasser (1939) hat folgende Versuche angestellt: 2 Patienten waren mit Schizonten (bis 30000) ohne erkennbare Reaktion vorbehandelt, dann von infizierten Anopheles gestochen worden; einer erkrankte, einer blieb fieber- und parasitenfrei. Mit Sporoziten (bis 2000) wurden 6 Patienten vorbehandelt und nicht infiziert, dann von infizierten Anophelen gestochen; drei erkrankten prompt, einer mit stark verlängerter Inkubation, zwei nicht.

Daraus darf man schließen, daß eine Fieberreaktion und Parasitämie nicht unbedingt nötig ist, um die Resistenz hochgradig zu steigern. Die Antigene der verschiedenen Entwicklungsphasen der Malariaparasiten wirken auch ohne Allgemeinreaktion.

Neben dem Fieber ist die Schwellung der *Milz* ein charakteristisches Symptom der Malaria.

Nach meiner Ansicht kann man den Milztumor, der sich mit Beginn der typischen Anfälle mehr oder weniger schnell und in sehr verschiedener Stärke entwickelt, ebenfalls als eine Allergieerscheinung auffassen. Denn er wird meist erst nach Ablauf einiger Anfälle deutlich feststellbar, zu einer Zeit, wo Antigen- und Antikörperwechselwirkungen bereits im vollen Gange sind.

Daß in der Milz Erythrocyten und Parasiten in beträchtlichen Mengen zugrunde gehen, ist eine allgemein übernommene Anschauung. Wie aber die Hyperplasie des Organs hervorgerufen wird, ist noch nicht erwiesen; am nächsten liegt es, die durch den Zerfall der Plasmodien etwa frei werdenden „Toxine“ dafür verantwortlich zu machen. Aber diese Toxine sind bisher noch nicht nachgewiesen.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen, die über das Verhältnis von Milz- zu Parasitenindex vorliegen, sind diese Beziehungen zur Häufigkeit der Rezidive und vor allem zur Immunität keineswegs eindeutig geklärt. Wohl ist bekannt, daß die Milz im ersten Stadium der Infektion anschwillt und später wieder abnimmt und sklerosiert; auch daß sich in diesem Organ, ebenso wie im Knochenmark, die Parasiten und die von ihnen befallenen roten Blutkörperchen sammeln bzw. zurückgehalten werden, und daß dadurch eine Anhäufung von Pigment in diesen Organen stattfindet, ist durch ältere Arbeiten gesichert. Nach RUGE (1930) sind auch diese Veränderungen auf Toxine der Malariaparasiten zurückzuführen. Aus dem Auftreten von Antikörpern im Blute bei Plasmodiosen dürfen wir nur auf das Vorhandensein von Antigenen schließen; daß diese „Toxine“ sind, ist damit noch nicht festgestellt.

FINDLAY und BROWN (1934) haben aus ihren Versuchen auf eine Beziehung zwischen elektrischer Ladung der Erythrocyten und Größe der Milz bei Plasmodiose (*Plasm. relictum*) der Vögel geschlossen, scheinen aber das Problem nicht weiter, besonders nicht bei der menschlichen Malaria verfolgt zu haben.

Plasmodium inui ist für *Macacus irus* nicht pathogen; werden die Affen aber entmilzt, so überlebt kein Tier die Infektion (KRISHNAN und Mitarbeiter 1933 und 1934). Bei dieser Infektion spielt also die Milz eine geradezu ausschlaggebende Rolle.

REGENDANZ und KIKUTH (1928) haben durch Entmilzung labile Infektionen von Piroplasmen, Bartonellen und Spirochäten in akute umwandeln können.

Bei den Plasmodieninfektionen der Affen hat COGGESHALL (1937) genaue Messungen der Milzschwellung durchgeführt: wird *Macacus rhesus* mit großen Mengen von *Plasm. knowlesi* intravenös infiziert, so gehen die Tiere gewöhnlich schnell zugrunde (3.—4. Tag p. inf.) und die Milz vergrößert sich nur um 28—43% des Normalen; intramuskulär infiziert, dauert die Erkrankung 13 bis 17 Tage und der Milztumor beträgt 78—176%. Die Infektion mit *Plasm. inui*, welche stets spontan verschwindet, ruft eine Milzschwellung von 138—321% hervor. Bei Rhesusaffen, deren *Knowlesi*-Infektion durch Atebrin abgeheilt war, schwollen die Milzen infolge einer Reinfektion innerhalb 72 Stunden um 154% an.

Das *Knochenmark* weist nach BUROWA (1933) sehr verschiedene Grade von Regeneration der roten Blutkörperchen und eine Reaktion nach dem myelocytären und promyelocytären Typus auf. Ein Zusammenhang der Reaktion des Knochenmarks mit allergischen Reaktionen ist aber bisher nicht festgestellt worden.

TOPORKOV (1936) fand in den inneren Organen von Malarikern nur dann Plasmodien, wenn solche auch im peripheren Blute vorhanden waren. Für die uns vorliegende Frage, wo die allergischen Reaktionsprodukte gebildet werden, besagen diese Untersuchungen nur, daß beide Organsysteme in Betracht kommen.

Die meisten neueren Arbeiten bestätigen die Auffassung, daß die Milz in der Pathologie der Plasmodiosen besonders bei deren Heilung eine wichtige Rolle spiele. Ob diese ihr auch bei den allergischen Vorgängen zukomme, ist noch nicht exakt nachgewiesen, aber wahrscheinlich. Das gleiche gilt für die Leber, das Knochenmark und die Lymphdrüsen.

Auch die infolge der Zerstörung großer Mengen von Erythrocyten mit und ohne Plasmodien eintretende *Anämie* und die verschiedenen Phasen der Leukocytose stehen sehr wahrscheinlich mit allergischen Reaktionen in Zusammenhang; aber exakte Ergebnisse etwa von Versuchen liegen nicht vor.

Daß die *Phagocytose* der Malariaparasiten eine allergische Reaktion sei, ist nicht erwiesen, vielmehr ist anzunehmen, daß sie einsetze, sobald Erythrocyten und Plasmodien zugrunde gehen, also sicher schon während des Anfangfiebers bzw. der Inkubationszeit. Daß sie aber im Verlaufe schon der ersten Fieberzeit stark zunimmt ist aus früheren Arbeiten (zusammengefaßt bei ZIEMANN 1924) bekannt.

Die Rolle der Phagocyten ist von TALIAFERRO und MULLIGAN (1937) sehr eingehend untersucht worden. Wieweit aber die Phagocyten an der Entwicklung der Immunität und anderer allergischer Reaktionen beteiligt sind, ist noch eine offene Frage; THOMSON, TALIAFERRO (1932) u. a. nehmen an, daß ein

Reaktionsprodukt des Körpers die Phagocyten des Blutes und das R.E.-System anrege; ein solches ist aber bisher noch nicht nachgewiesen.

JAMES und W. YORKE (1933) warnen davor, die Wirksamkeit der Phagocyten zu überschätzen.

Bei den meisten Untersuchungen über Phagocytose der Plasmodien ist auch nicht genügend unterschieden worden, ob die phagocytierten Parasiten des Menschen, der Affen oder Vögel voll lebend oder ob sie abgestorben waren; letzterer würde nur beweisen, daß irgendein Faktor die Parasiten abgetötet hatte, so daß sie dann wie andere Fremdkörper phagocytiert werden konnten. THOMSON (1933) weist mit Recht auf diesen wichtigen Unterschied hin. Ich bin der Meinung, daß man den Phagocyten die Rolle von Totengräbern zuweisen muß; die Quelle der Antikörper ist wahrscheinlich der ganze Körper. Einer der wichtigsten Ursprungsorte der Reaktionsprodukte ist das *reticulo-endotheliale System*.

Dieses System ist bekanntlich an der Phagocytose sehr stark beteiligt. Auch bei den Plasmodiosen findet man Reste von Parasiten, besonders das Hämatinpigment, in allen Zellarten dieses Systems, auch in großen Mononucleären des peripheren Blutes. So liegt es nahe anzunehmen, daß diese Phagocytose speziell der Zellen des reticulo-endothelialen Systems nicht allein viele Parasiten vernichte, sondern auch unter der Reizwirkung der aufgenommenen Parasitenreste Antikörper ins Blut abgebe.

BROWN und BROOM (1929) haben beobachtet, daß bei der Plasmodiose der Vögel die negative Ladung der Erythrocyten abnimmt, daß diese in der Kathaphoresekammer langsamer zum $+$ -Pol hinwandern als normale Zellen. CHOPRA und MUKHERJEE (1936) haben beobachtet, daß die mit Plasmodien besetzten Erythrocyten eine schwächere elektrische Ladung besitzen als die parasitenfreien. Die von BROWN 1933 mitgeteilten Protokolle sind aber nicht hinreichend eindeutig, um den weitergehenden Schluß zu begründen, daß dieses verminderte negative Phänomen bei der Phagocytose und der Immunität eine wichtige Rolle spiele. Auch die Angaben von FINDLAY (1933), daß ein Parallelismus zwischen Milztumor der Vögel, Phagocytose in der Milz (um das 5—7fache gesteigert) und Abnahme der Geschwindigkeit der Kataphorese der roten Blutkörperchen bestehe, sagen nichts darüber aus, worauf diese Erscheinungen beruhen.

Schon kurz nachdem die Antikörper im Serum gegen Milzbrand, Diphtherie oder Tetanus immuner Tiere bekannt wurden (NUTTALL 1888), hat man versucht Malariatoxine oder Antitoxine *im Blut*, speziell im Blutserum, der Malariker nachzuweisen — ohne Erfolg (CELLI 1900, DE BLAST 1907). Auch heute noch sind die Nachweise solcher Substanzen sehr spärlich (NEUMANN 1933), vielfach nicht eindeutig.

Um Präcipitine (TALIAFERRO) oder komplementbindende Antikörper nachzuweisen, braucht man kräftig bindende Antigene. Am nächsten liegt es, sie in den Parasitenleibern zu suchen. Aber nur selten ist der Blutbefall so stark, daß z. B. auf 100 Erythrocyten mehr als ein Parasit kommt. Daß parasitizide Antikörper auch während der fieberfreien Perioden im Serum der Patienten vorhanden sind, wird von sehr vielen Autoren angenommen, ohne daß es bisher gelungen wäre, solche Antikörper exakt nachzuweisen. Wohl haben LORANDO und SOTERIADES (1936 und 1937) angegeben, daß Injektionen von Immunblut von Malariaerikonvaleszenten (z. B. der Mutter) den Verlauf der Fieberzeit beim Kinde abgekürzt habe, daß also Antikörper in solchem Blute vorhanden sein

müßten. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse von anderer Seite habe ich nicht finden können.

Daß die Immunität auch in der Rezidivperiode auf der Wirkung von Antikörpern beruhe, wird auch dadurch wahrscheinlich gemacht, daß Personen, die auf Injektion eines Tertianaparasitenstammes nicht mehr, weder mit Fieber noch mit Parasitämie, reagieren, durch einen anderen Stamm derselben Parasitenart noch infiziert werden können (CRUCA 1933); einer solchen Spezifität begegnen wir nur dann, wenn Antikörper gegen spezifische Antigene entwickelt wurden.

Die HENRYSCHE Melanoflockungsreaktion beruht nicht auf dem Vorhandensein von Antikörpern im Serum, sondern auf einer Verschiebung der Globulinfractionen des Serums. Deshalb kann sie bei unserem Thema außer Betracht bleiben. KRITSCHESKI und Mitarbeiter (1935) halten allerdings das Melanin, wie es in der Chorioidea abgelagert ist, nicht für ein Antigen, sondern für ein Hapten; die Eiweißkomponente sei das Protoplasma der Plasmodien; die Überlegungen sind aber rein theoretisch. Eine Verschiebung der Globulinfractionen ist keine für Malaria charakteristische Reaktion.

Zur Kenntnis der Reaktionsprodukte bei Plasmodiosen haben Versuche an Affen und Vögeln wesentlich beigetragen und beachtliche Analogien aufgedeckt; sie sollen später (S. 315 u. f.) besprochen werden.

Nimmt man mit Verfasser die Bildung von antiparasitären Antikörpern als Tatsache an, so muß man auch die quantitativen Verhältnisse in Betracht ziehen. Im zweiten Stadium der Immunisierung, dem der labilen Infektion, besteht ein *labiles Gleichgewicht* zwischen Parasiten und Antikörpern: jene werden durch diese nur an der Vermehrung verhindert, nicht abgetötet; die Antikörper aber werden nicht in so großer Menge oder Wirksamkeit gebildet, daß sie den Körper sterilisieren könnten. Nicht ein Überschuß von Antikörpern entsteht, wie dies bei bakteriellen Infektionen mehrfach festzustellen ist, sondern eben genug, um die Parasiten in ihrer Vermehrung zu „bremsen“, nicht mehr. Daher kommt es wohl auch, daß die Antikörper bisher durch die bekannten Methoden nur in sehr geringen Mengen oder gar nicht nachweisbar waren.

III. Die allergisierenden Faktoren.

Vorbemerkung. Es kommen bei allen drei Arten der menschlichen Malaria, spontaner wie experimenteller, Fälle vor, bei denen neben typischem Fieber die Zahl der Parasiten eine auffallend geringe ist. Unmittelbar nach einer spontan abgeklungenen Fieberperiode dagegen kann die Zahl der Plasmodien noch eine beträchtliche sein; auch BOYD und COGGESHALL (1938) machen hierauf aufmerksam. Endlich kann man häufig im Stadium der Prämunitio eine ziemlich hohe Parasitämie bei normaler Temperatur und ohne klinische Symptome beobachten. Ich deute diese Erscheinungen so, daß die Menge der Parasiten im peripheren Blute von der *Ausschwemmung* von Parasiten aus den inneren Organen abhängt. Bei der Perniciosa ist bekannt, daß besonders zahlreich die jungen Merozoiten und $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ erwachsenen Schizonten ausgeschwemmt werden, während die Reifung und die Schizogonie in den inneren Organen sich abspielt. Demnach betrachte ich den Parasitenbefund im peripheren Blute auch bei Tertiana und Quartana nicht als einen Maßstab des tatsächlichen Befalles des

Gesamtorganismus, sondern als ein aus unbekanntem Gründen mit einer nur scheinbaren Regelmäßigkeit wechselndes, für die Pathogenese der Infektion minder wichtiges Symptom. Wohl wird man aus einem hohen Parasitenindex auf eine große Menge von Erregern in den inneren Organen schließen dürfen, aber nicht umgekehrt aus einem niederen auf eine „schwache“ Infektion.

1. Die Parasiten.

Die Schwere einer Malariainfektion hängt einerseits von der Virulenz der Art bzw. des Stammes ab, andererseits von der Reaktionsbereitschaft der befallenen Person. Im allgemeinen wird man sagen können, daß unter den für den Menschen pathogenen Plasmodien das *Plasm. knowlesi*, das spontan bisher nur bei Affen gefunden wurde, aber durch Blutüberimpfung und durch den Stich damit infizierter Anophelen auf den Menschen übertragen werden kann, bei diesem die leichtesten Reaktionen hervorruft; das *Plasm. vivax*, das *Plasm. malariae* und das *Plasm. ovale* bewirken in der Regel mittelschwere Anfälle; am schwersten sind die Erkrankungen nach Infektion mit *Plasm. falciparum*. Daher die Bezeichnung: *Malaria perniciosa*.

So nimmt es nicht wunder, wenn auch die Immunitätsreaktionen nach diesen Infektionen manche Unterschiede erkennen lassen. Malariatoxine bzw. -antigene sind, wie erwähnt, bisher nicht nachgewiesen, sondern nur aus dem Vorhandensein von Antikörpern erschlossen worden. THOMSON (1933) nimmt an, daß diese Substanzen aus den zerfallenden Parasitenleibern stammen (Theorie von W. YORKE und MACFIE 1924). LOWE (1934) schätzt den Prozentsatz der Merozoiten, die nicht in rote Blutkörperchen eindringen und deshalb zerfallen und aufgelöst werden, auf 50—100 ein. In der Tat wächst von Anfall zu Anfall die Zahl der im peripheren Blut auftretenden Plasmodien nicht so sehr, wie aus der Zahl der Teilungsprodukte erwartet werden müßte (bei Tertiana z. B. 1 : 16—24); die Zahl bleibt vielmehr ungefähr gleich, so lange die Anfälle regelmäßig bleiben. COGGESHALL und EATON (1938) haben aus sehr parasitenreichem Blute von Affen, die mit *Plasm. knowlesi* infiziert waren, durch Gefrierenlassen ein Antigen gewonnen, das mit dem entsprechenden Immuneserum Komplement band. Dieses Antigen ist ein Eiweißkörper, kein Lipoid; weitere Studien über dieses Antigen und die zugehörigen Antikörper stehen in Aussicht.

Daß die *Virulenz*, besonders auch die Infektiosität für Anophelen, und wahrscheinlich auch die Antigenqualität der Malariaerreger dadurch abgeschwächt werden kann, daß die Passagen durch asthenische, anämische Personen geführt werden, erwähnen JAMES und CIUCA (1938). Daß durch eine *Steigerung* der Virulenz Epidemien, z. B. die heftige Epidemie von Tertiana in Ceylon, hervorgerufen werden könnten, lehnt JAMES (1936) ab; er weist die Hauptrolle einer schwachen Durchseuchung der Bevölkerung und ihrer schwach entwickelten Immunität zu.

Dagegen hat JAMES (1936) beobachtet, daß sein Stamm „Madagaskar“, den er durch eine Reihe von hochempfänglichen Personen hatte passieren lassen, sehr viel schneller und reichlicher Gametocyten produzierte (vor den Passagen wurden 33% der Geimpften in der ersten Krankheitswoche Gametocytenträger, nach den Passagen 82%). Über die epidemiologische Bedeutung dieser Feststellung s. S. 320.

Daß das Gesamtblut mit den darin enthaltenen Plasmodien der *Malaria-tertianae* Antigencharakter besitze, hat Verfasser 1939 nachgewiesen: Z. B. wurde Patient L. erst mit 750, dann 3000, 12000 und 50000 Schizonten subcutan vorbehandelt, ohne zu fiebern oder Parasiten im Blute zu zeigen. Da man durch subcutane Injektion von etwa 1000 Schizonten bereits eine typische Infektion erzeugen konnte, hat dieser Patient (und zwei andere Personen) sicher ein Vielfaches der Dosis *efficax minima* ertragen, ohne mit Fieber usw. zu reagieren, war also gegen Schizonten hochgradig resistent, wenn nicht immun. (Daß diese Patienten, auf Immunität gegen Sporozoiten, d. h. den Stich infizierten *Anopheles*, nicht immun waren, beweist nichts gegen die Resistenz gegen Schizonten, sondern nur die Verschiedenheit der Antigene der Schizonten und der Sporozoiten).

Für den Verlauf der Inkubationszeit ist die Menge der eingebrachten Schizonten ausschlaggebend. BOYD und Mitarbeiter haben durch intravenöse Injektion großer Mengen von Trophozoiten die Inkubationszeit beim Zwischenwirt (dem Menschen) völlig ausschalten können; die Schizogonien gehen dann im Zwischenwirt einfach weiter.

Daß auch die Sporozoiten des *Plasm. vivax* als Antigen wirken können, hat Verfasser 1939 gezeigt: Z. B. Patient B. erhielt 10 Einspritzungen von 50—1000 Sporozoiten subcutan ansteigend, ohne daß jemals Fieber oder Parasitämie auftrat; dann wurde er von fünf infizierten *Anopheles* gestochen. Erst nach 92 Tagen traten Fieber und Parasiten auf (normale Inkubationszeit im Mittel 15 Tage). Ich schließe aus dieser Beobachtung einer hohen Resistenz auf die antigene Eigenschaft auch der Sporozoiten.

Nicht gegen die Antigennatur der Sporozoiten sprechen die Versuche von BOYD und Mitarbeiter, die zeigten, daß die *Zahl* der Sporozoiten, welche von 20 bzw. infizierten *Anophelen* eingespritzt wurden, keine Verkürzung der Inkubationszeit oder der Fieberzeit, verglichen mit der Infektion durch einen *Anopheles*, bewirkten.

JAMES und CRUCA (1938) kommen auf Grund ihrer Studien an Infektionen mit *Malariae*reggeren und mit *Plasm. knowlesi* zu dem Schlusse, daß in einem anscheinend einheitlichen Stamm der erstgenannten zwei Typen unterschieden werden müssen, von denen der eine Gruppenantigene, der andere ein spezifisches Antigen des Typus enthalte. Eine zweite Einteilung dieser Autoren sieht sogar drei Typen vor: Erstens Gruppenantigene, welche allen „members of the group“ gemeinsam sind; zweitens Gruppenantigene, welche nur gewissen Mitgliedern der Gruppe gemeinsam sind, und drittens spezifische Antigene, die jedem „type“ eigentümlich sind. Man wird schärfere Definitionen abwarten müssen, ehe zu diesen Unterteilungen Stellung genommen werden kann.

Daß etwa aus den mit Plasmodien infizierten *Erythrocyten* Antigene gewissermaßen sezerniert würden, ist nicht wahrscheinlich: die Plasmodien scheinen die *Erythrocyten* aufzuzehren, sie bilden aus deren Hämoglobin ihr eisenhaltiges Melaninpigment; aber daß etwa die Reste der *Erythrocyten*, welche bei der Teilung der Schizonten ins Plasma gelangen und dann toxisch oder als Antigene wirken könnten, ist in Anbetracht der geringen Menge solcher Reste nicht wahrscheinlich.

Daß Plasmodiden in der Milz, der Leber und im Knochenmark vorhanden sind, noch ehe sie im peripheren Blute erscheinen, wurde von WARREN und

COGGESHALL (1937) für *Plasm. cathemerium* der Sperlingsvögel nachgewiesen; erst 72 Stunden nach der Injektion traten die Parasiten in der Zirkulation auf. Daß in diesen am frühesten befallenen Organen auch zuerst Antigene entstehen, ist wohl verständlich.

In einer ausführlichen Darstellung behandelt MOCHKOVSKI (1938) die Beziehungen zwischen dem Wirt (dem Menschen, der aber nach zoologischen Regeln als Zwischenwirt der asexuellen Entwicklungsstadien hätte bezeichnet werden müssen) und dem Parasiten. Die Ausführungen sind rein theoretisch und bringen keine neuen Tatsachen.

2. Die Wege der Infektion.

Bedeutung des *Ortes der Einverleibung* von *Plasm. vivax* (Verfasser 1939): bei Einspritzung von Gesamtblut mit Parasiten unter die Haut war die Dosis inf. minima 1000 Schizonten, 100—500 Schizonten infizierten nicht. Kleine Mengen von Sporozoiten (50—1600) führten von der Subkutis aus zu keiner Infektion, s. hierzu S. 312.

Die bei Injektion von Schizonten *in die Blutbahn* wirksame Dosis infectiosa minima steht meines Wissens noch nicht fest.

Intravenös kann man 1000 Sporozoiten injizieren, ohne zu infizieren. Größere Mengen von Schizonten und Sporozoiten wurden von DE SANCTIS-MONALDI mit sehr ungleichem Erfolge eingespritzt. So sind z. B. 100000 Sporozoiten, subcutan injiziert, ohne Reaktion ertragen worden, die gleiche Menge intravenös eingespritzt aber ist angegangen; das gleiche Ergebnis hatten 2500 Sporozoiten subcutan bzw. intravenös; 5000 Sporozoiten intracutan infizierten, intravenös nicht.

Mit Recht erwähnt THOMSON (1933) eines Faktors, der meines Erachtens zu wenig beachtet wurde, das sind die ständigen *Reinfektionen* bzw. *Superinfektionen*, denen die Bewohner der Malariagebiete ausgesetzt sind. Es kann für die Entwicklung der Allergien nicht bedeutungslos sein, ob ein Antigen (die Sporozoiten) selten oder häufig, in kleinen oder großen Mengen dem Körper des Warmblüters einverleibt wird. Versuche in dieser Richtung, auch mit Plasmodiosen der Tiere, wären angezeigt.

3. Die Anophelen.

BOYD und KITCHEN (1938) haben die gleichen Mücken hintereinander an verschiedenen Menschen saugen lassen. Die später in der Reihe gestochenen Personen erkrankten nach verlängerter Inkubationszeit und mit verkürzter Fieberperiode. Dies dürfte aus einer Erschöpfung des Vorrates von Sporozoiten in den Speicheldrüsen zu erklären sein (vielleicht auch aus dem Heraussterben stark infizierter Mücken aus einer Gruppe). In bezug auf die Allergisierung des Makroorganismus darf man nicht ohne weiteres annehmen, daß eine schwache Infektion auch als schwächerer Reiz wirke: wenn eine Infektion überhaupt angeht, so nimmt sie gewöhnlich ihren regulären Verlauf, der ja für die Antigenwirkung ausschlaggebend ist.

Ob an der Tatsache, daß im Sommer 1938 ein *Anopheles* zur Infektion genügte, während im folgenden Winter fünf *Anopheles* dazu nötig waren, die Entwicklung der Parasiten in der Mücke „schuld“ ist, müßte erst ermittelt

werden. JAMES und SHUTE (1926) und BOYD und KITCHEN (1937) berichten über ähnliche Erfahrungen. Der Verlauf der Erkrankung war immer der gleiche.

KORTEWEG hat 1902 zum ersten Male beobachtet, daß Personen, die sich im Herbst des einen Jahres infiziert hatten, erst im Frühjahr des folgenden Jahres erkrankten. Diese Tatsache, daß die Herbstinfektionen nicht sofort, nach der regulären Inkubationszeit von 14—20, im Mittel 15 Tagen, sondern erst nach 6—8 Monaten zur Erkrankung führen, ist inzwischen experimentell (JAMES 1933, SCHÜFFNER und Mitarb. 1934) mehrfach bestätigt worden. Ich nehme an, daß die Umstellung der Anophelesweibchen auf die Winterruhe (Atrophie der Ovarien, Fettanhäufung) auch von Einfluß auf die Entwicklung der Sporozoiten in den Oocysten und in den Speicheldrüsen ist, und daß dadurch eine Generation von Sporozoiten heranwächst, die eine langsame Entwicklung (vom Herbst bis zum Frühjahr) im Menschen durchmacht, ehe diese sich soweit vermehren, daß sie einen Anfall auslösen (s. dazu auch SWELLENGREBEL und DE BUCK 1938). TATE und VINCENT (1934) konnten mit einem Stamm von *Plasm. relictum* aus Algier 89% der *Culex*-Weibchen infizieren, mit einem Stamm aus Deutschland nur 43%; daß ein solcher „widerwillig“ vom Überträger beherbergter Stamm andere Antigeneigenschaften annimmt, wäre wohl verständlich. Und daß eine Infektion mit monatelanger Inkubation auch andere allergische Reaktionen im Körper hervorruft als der „reguläre“ Ablauf, ist begreiflich.

Auch auf die Arbeiten von HUFF (1938) sei hingewiesen, der vererbte Unterschiede in der Empfänglichkeit für Vogelplasmodien bei einigen Klonen von *Culex* nachgewiesen hat. HUFF nimmt an, daß die Unterschiede der Stämme sehr wohl durch verschiedene vererbte Faktoren bedingt sein können — eine interessante Perspektive!

4. Andere Faktoren.

Es ist nicht zweifelhaft, daß die *Jahreszeit* auf das „Angehen“ der Malaria einen Einfluß hat. JAMES und SHUTE (1926) stellten bereits fest, daß die Übertragung von *Tertian* durch Moskitos im Winter öfter mißlinge als im Sommer. BOYD und KITCHEN (1937) beobachteten, daß Patienten, im Winter mit *Plasm. falciparum* geimpft, eine verlängerte Inkubationszeit, einen kurzen Verlauf und besondere Neigung zu Rückfällen aufwiesen; doch sind die Unterschiede gegenüber z. B. dem Sommer nicht sehr erhebliche.

Der große Blutschwamm, die *Placenta*, ist mit ihrem großen Capillargebiet eine Sammelstelle für Plasmodien. THOMSON (1935) beobachtete in den Blutgefäßen des Mutterkuchens eine lebhaftere Phagozytose durch Makrophagen und polymorphkernige weiße Blutkörperchen.

Eine interessante Studie über die *Placenta* bei malariakranken Schwangeren gibt GARNHAM (1938). In diesem Organ fand er Plasmodien in allen Stadien, ferner zahlreiche Makrophagen mit phagozytierten Parasiten. Er leitet diese Zellen von eingewanderten Lymphocyten ab; sie nehmen Trypanblau nicht auf, wohl aber Neutralrot. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die *Placenta* bei der Entwicklung einer angeborenen Resistenz des Kindes eine wesentliche Rolle spielt. Einen Übertritt von Plasmodien in den Fötus hat GARNHAM nicht feststellen können.

IV. Experimentelle Allergisierung.

1. Beim Menschen.

Mit Recht macht GILL (1933) darauf aufmerksam, daß Versuche an Paralytikern nicht ohne weiteres als beweisend angesehen werden können, weil Paralytiker eben an Metasyphilis leiden, häufig bereits mit Medikamenten behandelt wurden usw.

1. Die Immunität gegen eine *Art* der Malariaparasiten gewährt keinen Schutz gegen eine andere Art.

Dies trifft auch für *Plasm. ovale* zu: „Kranke, die völlig immun gegen *Plasm. vivax*, *falciparum* und *malariae* sind, erweisen sich als nicht immun gegen *Plasm. ovale*“ (JAMES und CIUCA 1938).

Wird eine mit *Plasm. vivax* infizierte Person während einer Latenzperiode mit *Plasm. falciparum* infiziert, so beeinflusst diese Superinfektion die primäre nicht in ihrem weiteren Verlaufe (JAMES und CIUCA 1938).

2. Es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, daß wir innerhalb einer Parasitenart mehrere „*Stämme*“ unterscheiden müssen. Die Unterschiede in der Form, dem Entwicklungsrhythmus (Anteponieren-Postponieren), dem klinischen Bilde, der Neigung zum Duplizieren u. ä. würden nicht genügen, um solche Varietäten scharf voneinander zu trennen. Was uns aber zur Unterscheidung von Stämmen nötigt, ist oft allein ihr verschiedener Antigentypus: Personen, welche gegen Re- bzw. Superinfektionen mit einem Stamm I völlig refraktär sind, zeigen, mit einem Stamm II superinfiziert, die verschiedensten Abstufungen von absoluter Immunität, von schwacher Parasitämie ohne Fieber bis zur typischen voll ausgebildeten Infektion (BOYD mit Mitarb. 1933, 1936, 1938, MOSNA 1935). Das Antigen des Stammes I kann mit dem Antigen von Stamm II, III oder IV usw. identisch oder teilweise, auch ganz von jenem verschieden sein. KORTEWEG (1933) hat die Erfolge der Impfung mit den Tertianastämmen „Holland H.“ und „Madagaskar“ verglichen und dabei beobachtet, daß der H-Stamm bei Mückeninfektion häufiger versagte als der M.-Stamm; der M.-Stamm ist gegen Neosalvarsan viel empfindlicher als der H.-Stamm; Personen, die gegen H.-Stamm immun waren, konnten durch M. neu infiziert werden. In der Praxis dürften diese Unterschiede nur ausnahmsweise, z. B. bei Epidemien, sich auswirken, bei Versuchen über Malariatherapie und Schutzimpfung aber sind sie von nicht zu unterschätzender Bedeutung (JAMES und CIUCA 1938, GILL 1933).

Eine gewisse Gemeinschaft der Antigene besteht zwischen *Plasm. vivax* und dem *Plasm. knowlesi* der Affen: eine gegen den erstgenannten Erreger immune Person, mit dem zweiten superinfiziert, macht eine abgeschwächte Fieberzeit durch (JAMES und CIUCA 1938).

DAS GUPTA (1937) hat auch bei der *Plasm. knowlesi*-Infektionen von *Macacus rhesus* durch Kreuzimpfungen verschiedene Stämme charakterisiert.

3. Wie sehr verschieden die Antigenwirkung sein kann, ob man Sporoziten unter die Haut oder in die Blutbahn injiziert, habe ich schon S. 308 erwähnt. Zwei Beispiele aus mehreren meiner Versuche seien angeführt:

Pat. M., Nr. 70, erhielt am 15. 5. 39 1000 Sporoziten *intravenös*; am 15. 6. 39 10000 Sporoziten i.v.; am 22. 7. 39 100000 Sporoziten i.v.; niemals Fieber. [Am 21. 8. 39 5 infizierte *Anopheles* angesetzt; ab 4. 9. 39 drei Tage Fieber und Parasitämie (Gametocyten am 5. Tage) dann normal.]

Pat. T., Nr. 8, erhielt am 18. 2. 38 etwa 200 Sporozoiten *subcutan*, kein Fieber.

9. 4. 38 etwa 470 Sporozoiten *subcutan*, kein Fieber.

18. 5. 38 Etwa 400 Sporozoiten *subcutan*.

5. 6. 38. Schüttelfrost Fieber, Parasiten am 7. 6. +.

Dieser Unterschied rührt daher, daß die subcutane Einverleibung der Sporozoiten beim Stich des Anopheles dem natürlichen, und zwar einem quantitativ starken Infektionsmodus entspricht, die intravaskuläre aber eine mehr zufällige, sicher eine schwächere ist. Wenn nämlich ein Moskito sticht, bohrt er den Hypopharynx durch die Cutis, dann in die Subcutis und preßt dabei den Inhalt der Speicheldrüsen mit meist vielen Tausenden von Sporozoiten aus. Sehr oft kann man beobachten, daß die Mücke mehrmals stechen muß, ehe sie ein Blutgefäß findet. In diesem Augenblick aber hört der Fluß des Speichels auf, jetzt strömt das Blut in umgekehrter Richtung in den Hypopharynx hinein, an der Ausführungsöffnung der Speicheldrüsen vorbei. Während beim Einstechen, besonders wenn es öfters wiederholt wird, der größte Teil des Speichels in die Subcutis gelangt, wird nach dem Eindringen in ein Blutgefäß nur mehr ein geringer Prozentsatz von Sporozoiten unmittelbar in den Blutstrom eingimpft. Und die Versuche, von denen oben ein Beispiel angeführt ist, bei denen sehr sorgfältig eine Infektion der Subcutis vermieden wurde, zeigen, daß zu einer Infektion direkt von der Blutbahn aus große Mengen von Sporozoiten notwendig sind, während von der Subcutis aus relativ kleine Mengen (etwa 400) von Sporozoiten zur Infektion genügen können.

Auf einen sehr beachtenswerten Unterschied zwischen Tertiana, durch Verimpfung von Schizonten und Tertiana, durch Mückenstich erzeugt, macht KORTEWEG (1933) aufmerksam: die Blutimpftertiana wird auch durch geringe Chinindosen sicher geheilt, bei der Mückentertiana treten nicht selten, sogar häufig Rezidive auf. Handelt es sich hierbei um grundlegende Unterschiede im Verlauf der Infektion, in der Lokalisation, oder in der Entwicklung der Allergie? Da die Wirkung des Chinins ohne Zweifel durch Immunitätsreaktionen des Makroorganismus zum mindesten unterstützt wird, so nehme ich das letztgenannte an.

4. Auf S. 310 sind die Versuche besprochen, welche eine basale Resistenz bei Infektion von der Subcutis und von der Blutbahn aus beweisen.

Setzt man nun die Injektionen fort, so treten folgende Unterschiede hervor:

a) Steigende Mengen von Schizonten, *subcutan* injiziert, werden *ohne Fieberreaktion* und Parasitämie vertragen bis zu Mengen, welche das vielfache der infizierenden Dosis betragen (z. B. 80000 : 1000).

Es gelingt also, Menschen gegen Schizonten von der Subcutis aus zu immunisieren.

Werden aber so vorbehandelte Personen von mehreren infizierten Anopheles (5 beim Stamm Madagaskar, Tertiana) gestochen, so tritt immer Infektion ein, die Immunität der Subcutis gegen Schizonten ist gegen eine starke Sporozoiteneinspritzung unwirksam.

b) Injizierte ich steigende Mengen von Sporozoiten unmittelbar *in die Blutbahn* (z. B. von 1000—100000 in 3 Stufen) so blieb von 3 Geimpften einer fieber- und parasitenfrei. Es gelingt also, Menschen gegen Sporozoiten von der Blutbahn aus zu immunisieren.

Aber auch diese Vorbehandlung schützt nicht gegen den Stich von 5 infizierten Anophelen. Eine solche Infektion erfolgt, wie auf S. 311 auseinandergesetzt wurde, hauptsächlich in die Subcutis, und wahrscheinlich mit mehreren Tausenden von Sporozoiten, die ja in gut infizierten Speicheldrüsen in dichten Massen zu finden sind.

Diese Versuche beweisen, daß die Injektion von Sporozoiten in die Blutbahn zwar von einer Immunitätsreaktion ohne Fieber gefolgt ist, daß diese aber nicht zu einer Immunität des gesamten Körpers führt, so daß z. B. die Subcutis infizierbar bleibt.

e) Sporozoiten, in kleinen Mengen unter die Subcutis gebracht, infizieren nicht. DE SANCTIS-MONALDI (1935) hat bei subcutanen *Erstinjektionen* sogar von 2500 und 100000 Sporozoiten keine Infektion erzielt! Die gleichen Mengen, in die Vene gespritzt, infizierten. Werden die Impfungen aber mit der gleichen oder einer etwas größeren Menge *wiederholt*, so kann Infektion eintreten. Wegen der Eigenart dieser Versuche gebe ich eine Tabelle.

Tabelle 1.

Nr. der Patienten	Zahl und Dosis der subcutanen Injektionen von Sporozoiten; die letzte hat infiziert										
17	500	500									
18	500	500									
38	600	800									
10	800	1500									
11	1600	3000									
21	50	100	200								
22	50	100	200								
24	100	200	400								
8	200	400	400								
9	400	500	500								
64	100	100	100	200							
25	100	200	400	400							
52	1000	1000	1000	1000	1000	1000					
53	1000	1000	1000	1000	1000	1000					
51	1000	1000	1000	1000	2000	2000	2000				
26	100	200	400	400	600	800	1000	1000	1000	1500	

Die Tabelle zeigt:

daß in vielen Fällen die erste Injektion kleiner Mengen von Sporozoiten nicht zur Infektion führt;

daß schon die erste Wiederholung der gleichen Impfdosis infizieren kann (17 und 18);

daß die Erhöhung der Dosis nicht notwendig zur Infektion führen muß, aber dazu führen kann;

daß oftmalige Wiederholung der gleichen oder einer nur vorsichtig erhöhten Dosis der schließlichen Infektion nicht immer vorbeugt.

Die nächstliegende Deutung erscheint mir die, daß die natürliche Resistenz des Menschen gegen kleine Mengen von Sporozoiten durch nachträgliche Einverleibungen nicht gesteigert, sondern abgestumpft wird. Die Antigenwirkung der Sporozoiten von der Subcutis aus ist bei den kleinen Dosen eine sehr schwache.

Doch liegen auch Beobachtungen vor, daß in mehreren Fällen subcutane Sporozoiteninjektionen doch immunisierend, also als Antigen gewirkt haben.

Tabelle 2.

Nr. des Patienten	Zahl und Dosis der subcutanen Injektionen von Sporozoiten; nach der letzten Injektion je 5 infizierte Anopheles angesetzt				
62	100	100	200		wurde infiziert, Inkubationszeit 16 Tage
61	100	100	200	200	„ „ „ 14 „
50	1000	1000	1000	1000	„ „ „ 14 „
23	50	100	200	400	
	400	400	800	1000	
	1000	1000			„ „ „ „ 91 „
66	100	100	100		wurde nicht infiziert
63	100	100	100	200	„ „ „ „
					(Mittel der Inkubationszeit: normal 15 Tage)

Aus den Tabellen spricht ganz besonders deutlich die **individuelle Verschiedenheit der Reaktionsbereitschaften** der einzelnen Personen. Daß diese Unterschiede auf frühere Malariainfektionen zurückzuführen seien, ist, da sie in dem Hügelland von Toskana, in Siena vorgenommen wurden, nicht völlig auszuschließen, aber nach der Anamnese der Personen nicht wahrscheinlich.

Auch MALAMOS (1937) teilt mit, daß bei seinen Impfungen von *Mac. rhesus* mit *Plasm. knowlesi* in vereinzelt Fällen die erste Impfung mißlang, die zweite (wahrscheinlich verstärkte?) Infektion löst dann aber eine normal verlaufende Infektion aus. In Hinblick auf meine Erfahrungen beim Menschen kann ich nicht, wie MALAMOS, an technische Fehler glauben.

5. Während die bisher geschilderten Versuche am Menschen von der Absicht geleitet waren, *ohne* Allgemeinreaktion des Patienten zur Immunität zu gelangen, sind die Versuche von JAMES, von CIUCA und Mitarbeitern u. v. a. an Personen angestellt worden, die entweder in endemischen oder hyperendemischen Malaria-gebieten aufgewachsen sind, also sicher einmal früher erkrankt waren (CIUCA in Rumänien) oder eine Impfmalaria durchgemacht hatten (JAMES).

CIUCA hat Personen, die durch eine erste Injektion mit *Tertiana* infiziert worden waren, reinfiziert; leider trennt er diese in seinen Tabellen nicht von anderen, die nur mit Parasitämie oder auch gar nicht reagiert hatten. Immerhin geht aus seinen Tabellen hervor, daß sich durch weitere Injektionen die volle Immunisierung bei allen Geimpften nach 5 Injektionen erzielen läßt.

Die Immunisierung mit *Quartana* erfordert eine längere Reihe von Re- (bzw. Super-) Infektionen und führt nur bei 81% zur Immunität. Bei der *Tropica* wird die klinische Immunisierung schon bei 75% der Patienten nach der 4. Einspritzung erreicht, aber bei späteren Einspritzungen erscheinen im Blute doch immer wieder Parasiten; allerdings waren die Anfälle der Geimpften immer wegen ihrer Schwere coupiert worden.

An der Möglichkeit eine Vollimmunität experimentell zu erreichen, kann also nicht gezweifelt werden.

6. Beachtlich sind auch Beobachtungen wie die folgenden:

Pat. Nr. 25 hatte von August 1938 ab 100, 200, 400, 400 und 600 Sporozoiten subcutan erhalten; 22 Tage darnach (ab 25. 10. 38) zwei Temperaturzacken bis 38,5° mit 4 Tage dauerndem positivem Blutbefund. In den folgenden 2 Monaten 800, 1000, 1000 und 1000 Sporozoiten subcutan, dann 20. 2. 39 von 5 infizierten *Anopheles* gestochen: kein Fieber, keine Parasiten im Blut. Am 24. 6. 39 zum zweiten Male von 5 infizierten *Anopheles* gestochen: kein Fieber, keine Parasiten im Blute.

Pat. 22 war mit 50 und 100 Sporozoiten injiziert worden, hatte darauf (September 1938) 5 Anfälle von *Tertiana simplex*; Chininbehandlung; 2 Monate später Injektionen von

1000, 2000, 3000, 4000 und 5000 Sporozoiten subcutan, kein Fieber, keine Parasiten. 2. 5. 39 infizierte *Anopheles* angesetzt; 29 Tage später sehr spärliche Parasiten im Blute; keine Gameten; kein Fieber.

Bei diesen Patienten hatte die primäre Fieberzeit eine Immunität hinterlassen, die genügte, um z. B. bei Pat. 22 die subcutane Einspritzung von 5000 Sporozoiten zu neutralisieren. Ich nehme an, daß die Nachbehandlung mit Sporozoiten in die Subcutis die Immunität soweit gesteigert habe, daß sie nunmehr bei Pat. 25 eine vollständige wurde, bei Pat. 22 auf den Stich der infizierten *Anopheles* nur eine Blut-, keine Allgemeininfektion folgte.

7. Die Frage: „labile Infektion oder sterilisierende Immunität“? wird sich experimentell wohl kaum lösen lassen; denn es ist nicht möglich mit Bestimmtheit zu sagen, ob ein Mensch, dessen Blut, auch in größeren Mengen (z. B. 200 ccm nach CRUCA) auf einen Empfänglichen übertragen, keine Infektion mehr hervorruft, nicht in irgend einem Organ eine kleine Zahl, einen Herd von Malaria-Parasiten beherbergt, der die Immunität auf ihrer Höhe erhält, so daß Reinfektionen nicht mehr gelingen. Bisher ist jedenfalls ein solcher Beweis nicht geführt worden.

8. Über die *Dauer* der Resistenz gegen Reinfektionen bzw. Superinfektionen sind nur wenige Daten vorhanden. JAMES und CRUCA (1938) schätzen sie auf „zum mindesten einige Jahre“, und führen einen Fall von 5jähriger Dauer der Immunität an. Sie nehmen sogar an, daß sie lebenslang („permanent“) sein könne. MOSNA (1935) fand 3 Patienten noch nach 22 Monaten immun (s. a. S. 315 u. 318).

9. Die Infektion des Menschen mit *Plasm. knowlesi* verläuft nach CRUCA (1938) sehr ähnlich der mit den 4 menschlichen Plasmodienarten, doch ist die Neigung zum spontanen Abklingen der Fieberzeiten eine größere bei *Plasm. knowlesi*, das Chinin wirkt sehr prompt.

In der rumänischen städtischen Bevölkerung waren 75% für *Plasm. knowlesi* voll empfänglich, keiner immun; in der Landbevölkerung dagegen fanden sich nur 46% voll empfänglich und 6% voll immun.

Eine Fieberzeit hinterläßt bei etwa 65% der darnach Reinoculierten eine volle Immunität, bei weiteren 29% treten nur Parasiten im Blute, aber kein Fieber auf. Nach einer zweiten Reinfektion ist die Immunität eine vollständige. Das Antigen ist offenbar ein sehr wirksames (CRUCA 1938).

Wurden Patienten, die eine Malariafieberzeit durchgemacht hatten, mit *Plasm. knowlesi* intravenös nachgeimpft, so bleiben nur 6% (von 47) völlig frei, 42% zeigen Fieber und Parasitämie.

Werden dagegen Patienten, die eine (!) Knowlesi-Infektion durchgemacht haben, mit Malariaparasiten nachgeimpft, so sind sie für diese voll empfänglich. Es besteht also eine nur beschränkte Antigengemeinschaft zwischen Malaria- und Knowlesi-Parasiten.

MILAM und COGGESHALL (1938) haben die Infektion mit *Plasm. knowlesi* von Weißen und von Negern miteinander verglichen: bei Weißen sind die Parasiten schon am 3. Tage p. inf. nachweisbar und verschwanden am 18. Tage; darnach waren diese Personen gegen Reinfektionen immun. Neger hatten eine etwas längere Inkubationszeit, eine kürzer dauernde mikroskopische Parasitämie, aber die Parasiten waren durch Blutüberimpfung zwischen dem 28. und 36. Tage noch nachweisbar; die Immunität war wie bei den Weißen eine vollständige.

Plasm. knowlesi kann aus dem peripheren Blute des Patienten verschwunden sein, trotzdem aber eine völlige Immunität gegen den gleichen Stamm bestehen. Die Parasiten sind schon 6 Stunden nach der Reinoculation nicht mehr im Blute (durch Übertragung auf *Sil. rhesus*) nachweisbar, es ist also eine *sterile Immunität* bei dieser Plasmodienart vorhanden.

Plasm. inui, var. cynomolgi kann durch kreuzweise Immunitätsprüfung als von Plasm. knowlesi antigenverschieden nachgewiesen werden (JAMES und CIUCA 1938).

2. Experimentelle Allergisierung bei Affen.

In den letzten Jahren hat man Infektionen der Tiere und deren Erreger als „Modelle“ ähnlicher Infektionen und Erreger beim Menschen bezeichnet: ein Modell unterscheidet sich vom „Original“ im Maßstab, im Material und in der Ausführung. Z. B. kann man die Vogel-„Malaria“ wohl nur als ein Modell der menschlichen Malaria bezeichnen, weil die Infektion der Vögel nur ähnlich, aber doch in wesentlichen Punkten verschieden von dieser verläuft.

Mehr als ein „Modell“ der menschlichen Malaria ist die Infektion der niederen Affen mit *Plasm. knowlesi*, das zuerst von KNOWLES und DAS GUPTA 1932 vom Affen auf den Menschen übertragen wurde. Deshalb haben die Versuche mit diesem Plasmodium an Affen eine besondere Bedeutung für die Pathologie der Malaria.

Eine sehr gute Übersicht über Plasmodiosen der Affen gaben 1935 MALAMOS und NAUCK.

CHRISTOPHERS und FULTON (1938) geben eine gute Beschreibung des Verlaufes der Infektion mit *Plasm. knowlesi* bei *Macacus rhesus*: Inkubationszeit bei subcutaner Injektion von Blut meist 5—6 Tage (2—10); durchschnittliche Dauer der Erkrankung 5,2 Tage (4—9), Ausgang so gut wie immer tödlich; hochgradige Anämie; zuerst starke Leukocytose ohne Linksverschiebung, später Leukopenie; bei chemotherapeutischer Coupierung Mononucleose (MALAMOS 1934). Am empfänglichsten ist *Macacus rhesus* (MOSNA 1938); Schizogonie der Parasiten in 24stündlichem Rhythmus; sehr starke Vermehrung bis 30000 in 100 Gesichtsfeldern (bis zu 3000000 pro Kubikmillimeter).

Die Infektion geht an, wenn nur 10 Parasiten intraperitoneal auf *Macacus rhesus* verimpft werden; in einem von zwei Fällen genügte ein Parasit (COGGESHALL und EATON 1938).

Die Dauer der Infektion bei *Macacus rhesus* ist nach DAS GUPTA (1937) weniger als 20 Monate. Auch bei *Plasm. knowlesi* lassen sich durch Nachimpfung von Affen (*Rhesus*), deren Infektion coupiert worden war, verschiedene Stämme unterscheiden (MULLIGAN und SINTON 1933). Die Immunität der *Rhesus*affen nach Coupierung der *Knowlesi*-Infektion ist u. a. von NAUCK und MALAMOS (1935) eingehend untersucht worden. Diese aktive Immunität richtet sich gegen die (hypothetischen) Gifte der Plasmodien während die Parasiten im Organismus weiter leben. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß das Fortbestehen einer latenten Infektion oder eines Infektionsherdes keine unbedingte und alleinige Voraussetzung für das Erhaltenbleiben einer Malariaimmunität sei. — Die Milz ist für die Erwerbung einer Immunität außerordentlich wichtig, aber nicht unbedingt notwendig; es gelingt durch Behandlung der Rückfälle, die nach

Entmilzung auftreten, eine langsam sich entwickelnde Immunität gegen Superinfektionen zu erzielen.

Daß im Serum von Rhesusaffen, deren Infektion mit *Plasm. knowlesi* durch Chinin unterbrochen worden war, Antikörper vorhanden sind, welche bei verschiedenen Arten der Anwendung (tägliche Injektionen, bzw. in einmaliger größerer Menge bzw. prophylaktisch), die sonst tödliche Erkrankung abkürzen oder unterdrücken, haben COGGESHALL und KUMM (1937, 1938) nachgewiesen; doch sind die Antikörper nur schwach wirksam, können aber durch wiederholte Injektionen von parasitenhaltigem Blut (bei *Knowlesi* kann man 5—7 Billionen Plasmodien gewinnen und injizieren) etwas gesteigert werden. Doch waren in einem Falle immerhin 10 tägliche Einspritzungen von je 2,5 ccm Serum nötig, um einen infizierten Affen am Leben zu erhalten.

Antikörper, welche die mit *Plasm. knowlesi* besetzten roten Blutkörperchen zum Verklumpen bringen, hat EATON (1938) beschrieben. Der maximale Titer für +-Reaktionen ist 1:64, darüber hinaus wird die Agglomeration unsicher, auch kam ein Serum zur Beobachtung, das normale rote Blutkörperchen agglutinierte. Mit menschlichem Immuserum gaben die infizierten Affenblutkörperchen keine Agglutination. Da im menschlichen Blute nie so viele Malaria-parasiten vorhanden sind, als zu einer Agglutination (wie bei *Plasm. knowlesi* im Affenblut) notwendig sind, ist die Methode für die menschliche Malaria nicht verwertbar.

SINTON und MULLIGAN (1932) beschrieben eine Hautreaktion, welche bei *knowlesi*-immunen Rhesusaffen gegen ein durch Papainverdauung gewonnenes Antigen verspätet eintrat im Vergleich zu normalen Affen; doch scheinen die Autoren diesen Weg nicht weiter verfolgt zu haben.

Die Bindung von Komplement durch einen Antikörper im Immuserum von mit *Plasm. knowlesi* infizierten Affen und ein Antigen, das aus parasitenreichem Blut oder aus der Milz durch Gefrierenlassen gewonnen wurde, beschreiben COGGESHALL und EATON (1938). Die Titer sind sehr niedrig (1:1 bis 1:8), steigen aber nach Rezidiven regelmäßig an (bis 1:64). Auch eine Superinfektion kann den Titer steigern.

Die Resistenz, welche Rhesusaffen nach Abheilung einer *Knowlesi*-Infektion durch Chinin gegen Re- bzw. Superinfektionen zeigen, ist nach SINTON (1937) bedingt durch eine gesteigerte Aktivität der Makrophagen, diese hinwiederum ist bedingt durch einen opsoninartigen Antikörper.

Während *Plasm. knowlesi* die Rhesusaffen ohne Ausnahme tötet, geht *Plasm. inui* bei dieser Affenart zwar auch an, die Infektion endet aber fast immer mit spontanem Verschwinden der Parasiten und des Fiebers (COGGESHALL 1937). Auf das Verhalten der Milz bei dieser Infektion wurde bereits S. 302 hingewiesen. *Macacus (Silenus) irus*, bei welchen die Milz entfernt wurde, wiesen darnach *Plasm. knowlesi* und *cynomolgi* im Blute auf, ein Beweis für die stumme Infektion (KNOWLES und DAS GUPTA 1934). *Macacus (Silenus) irus* wird durch Splenektomie für *Plasm. knowlesi* empfänglich gemacht (SINTON 1935). Mit Recht weisen SINTON und MULLIGAN (1933) darauf hin, daß sicher viele Beobachtungen über „Affenmalaria“ an solchen prämunisierten Tieren angestellt worden seien; auch Mischinfektionen seien häufig.

Macacus cynomolgus zeigt, mit *Plasm. knowlesi* infiziert, nur geringe Krankheitssymptome; spritzt man aber vor der Infektion Tusche oder Trypanblau

den Tieren ein und blockiert so das reticulo-endotheliale System, so gehen die Affen an der Infektion zugrunde (MALAMOS 1934). Nicht uninteressant ist, daß WEYER (1937) zwar die Entwicklung von *Plasm. knowlesi* in *Anopheles maculipennis* bis zu den Sporozoiten durchzuführen vermochte, aber die Einspritzung von Sporozoiten führte nicht zur Infektion (s. hierzu S. 312).

3. Experimentelle Allergisierung bei Vögeln.

Plasmodiosen der Vögel haben vielfach als Modelle für Studien über die Malaria des Menschen gedient; speziell die Chemotherapie bediente sich, seit ROEHLs grundlegenden Versuchen, die zur Entdeckung des Plasmodiums und Atebrins führten, dieser Modelle. E. und E. SERGENT haben sie zu Studien über Immunität und „Prämunitio“ benützt.

Hier sei die Warnung von JAMES (1933) eingefügt: „wir sollten sehr vorsichtig sein, ehe wir den Schluß ziehen, daß, was bei der Plasmodiose der Vögel (und man kann wohl auch hinzufügen: der Affen) vor sich geht, anzeige, was bei der Malaria des Menschen sich abspielt; Studien über Vogel malaria können falsche Führer sein in Bezug auf die menschliche Erkrankung“ (sehr richtig! Ref.).

Zwei Gattungen von Hämospodien weisen in ihrem Entwicklungsgang endoerythrocytäre Stadien auf: *Hämoproteus* und *Plasmodium*. Bei erster Gattung sind nur die Sexualformen endoglobulär; Plasmodien dagegen befallen sowohl als Schizonten wie als Gametocyten rote Blutkörperchen.

BRUMPT (1938) nennt 32 Arten von Plasmodien der Vögel, von denen er 14 für „ächte“ Arten hält, weil ihre morphologischen und biologischen Eigenschaften genügend bekannt sind.

Die Infektion der sperlingsartigen Vögel, besonders der Kanarienvögel mit *Plasm. relictum* verläuft mit ganz geringen Abweichungen sehr ähnlich der der menschlichen Plasmodienarten. Doch ist die Rezidivperiode in sofern nur angedeutet, als man nach der akuten Periode nur gelegentlich Parasiten findet, und man mit dem Blute scheinbar völlig wiederhergestellter Vögel noch nach mehreren (manchmal bis 3) Jahren (MANWELL 1934) neue Vögel infizieren kann; wenn aber die Infektion durch Chinin u. a. völlig steril abgeheilt wird, dann kann ein solcher Kanarienvogel mit demselben Stamm wieder infiziert werden, was während der Periode der Prämunitio nicht gelingt (SERGENT 1934, TALIAFERRO).

Sehr eingehende Studien von CANNON und TALIAFERRO (1931) haben u. a. ergeben, daß bei gegen *Plasm. relictum* immunen Kanarienvögeln die Phagocytose sehr viel schneller einsetzt und rascher verläuft als bei normalen Vögeln; es liegt nahe, hier an eine opsoninartige Wirkung des Immunserums zu denken.

Über die kreuzweise Immunität der verschiedenen Plasmodienarten untereinander berichtet MANWELL 1938: diese ist bei manchen Arten vorhanden, so bei den „kleinen“ Plasmodien; in anderen Kombinationen besteht keine kreuzweise Immunität.

HEGNER und ESKRIDGE (1938) fanden Schutzstoffe nur dann, wenn sie den das Serum spendenden Vogel mit Chinin behandelt hatten; die Verfasser stellen weitere Untersuchungen in Aussicht.

Analog den S. 312 erwähnten Versuchen kann auch das *Plasm. relictum* in Sporozoitenstadium nur dann beim Vogel haften, wenn als Mindestmenge 200 Sporozoiten subcutan injiziert werden (ROZEBOOM und SHAH 1934).

Bei der Plasmodiose der Vögel läßt sich auch die Dauer der Prämunition genau bestimmen; BISHOP, TATE und THORPE (1938) haben $8\frac{1}{4}$ Jahre nach dem akuten Stadium einer *Plasm. relictum*-Infektion noch Parasiten im peripheren Blute nachweisen können.

Um die labile Infektion bei Kanarienvögeln festzustellen, setzte BLANCKENBURG (1935) die Tiere einem negativen Luftdruck aus; aber nur in einem von 7 Fällen erschien *Plasm. relictum* wieder im Blute eines im Stadium der Prämunition befindlichen Vogels.

BROWN (1939) hat die elektrische Ladung der roten Blutkörperchen von gesunden und von mit *Plasm. relictum* infizierten Kanarienvögeln verglichen: die negative Ladung der Erythrocyten ist in der Krankheit verringert, sie wandern langsamer zum positiven Pol hin. Dies rührt wahrscheinlich von Veränderungen im Blutplasma, vielleicht von einer Vermehrung der Euglobulinfraktion her.

V. Immunität und Epidemiologie.

Wie eng diese beiden Begriffe miteinander verbunden sind, zeigt ein Blick in die Praxis:

CRUCA u. Mitarb. konnten in Rumänien nur bei 50% von 1198 Impfungen durch Einspritzung von Tertianablut Fieber und Parasitämie erzeugen; 16% zeigten vorübergehend nur Parasiten im Blute ohne Fieber. 34% waren völlig gegen einen rumänischen Stamm von *Tertiana* refraktär. Es ist also anzunehmen, daß dort bis zur Hälfte der Bevölkerung praktisch immun gegen die lokale *Malaria tertiana* ist; in solcher Bevölkerung würde z. B. eine unerwartete Virulenzsteigerung der *Tertiana* keine sehr große Epidemie hervorbringen können.

Der Beitrag von BAGSTER WILSON (1938) zur Frage der Immunität bei der *Malaria* ist deshalb besonders wertvoll, weil er aus Beobachtungen der Tropenpraxis geschöpft ist. Bei den Digos, die unweit der Küste bei Tanga (Ostafrika) unter tropischem Küstenklima wohnen, finden die Infektionen fast ausschließlich mit *Plasm. falciparum* während des ganzen Jahres statt. Der Parasiten- und Milzindex ist schon in den ersten 6 Monaten des Lebens sehr hoch (87,5 bzw. 85%), in den folgenden Jahren steigt der erstgenannte noch bis 91,2%; vom 10. Lebensjahre ab aber sinken beide Indices auf etwa 40% ab und bleiben auf dieser Höhe. Die Nyiramba dagegen wohnen auf einem Plateau (etwa 1200 m ü. M.) im Inneren von Tanganjika; mehrere Monate herrscht dort Trockenzeit, die Zahl der *Anopheles gambiae* in den Hütten ist auch in der Regenzeit sehr gering. Der Parasitenindex sinkt vom 1. bis 15. Lebensjahr von 72,5% auf 15,6 und nimmt später noch weiter ab.

SCHWETZ (1938) hat in hyper- und endemischen Gebieten des Kongo bei 40—50% der Erwachsenen nur nach sehr langem Durchsuchen dicker Tropfen noch Parasiten feststellen können; bei ihnen handelte es sich also um labile Infektion, nicht um sterilisierende Ausheilungen. Es darf angenommen werden, daß die Infektion durch die ständigen Neu- bzw. Superinfektionen aufrecht erhalten werde.

Einem, fast möchte man sagen: Idealzustande nähert sich die Malaria durchseuchung der Erwachsenen in Taveta (Ostafrika), wie sie GARNHAM 1933—34 vorfand: die größeren Kinder leiden ebenso wie die Erwachsenen fast gar nicht

unter Malaria, ein Drittel der Einwohner bleibt überhaupt das ganze Jahr über fieberfrei. Allerdings, die Sterblichkeit der Kleinkinder ist eine ungeheure (57,1%), vom 7. Lebensmonat ab sind alle, vorwiegend mit Perniciosa, infiziert. Die Durchseuchung ist also eine gewaltsame, das Endergebnis für die Überlebenden aber günstig.

KLIGLER und MER (1933) fanden, daß die Immunität der Kleinkinder sich nur langsam entwickle, daß sie aber mit dem 6. Lebensjahre beendet sei.

Über die Verteilung der 3 Parasitenarten *Plasm. falciparum*, *malariae* und *vivax* gibt SCHWETZ interessante Daten: bei den Kleinkindern erscheint zuerst *Plasm. falciparum*, dann *malariae*, im 6. Monat tritt *vivax* hinzu. Im 6. Lebensjahr verschwindet *vivax* zuerst, dann *malariae*; *falciparum* dagegen bleibt auch bei Erwachsenen erhalten. Ob hier eine gegenseitige Beeinflussung der Arten, ausgelöst durch Immunitätsreaktionen des Makroorganismus vorliegt, ist nicht bekannt; SCHWETZ glaubt diese Abläufe auf die verschiedenen Überträgerarten zurückführen zu sollen.

BAGSTER WILSON und SCHWETZ stimmen darin überein, daß die Krankheitserscheinungen bei den Kindern über 2—3 Jahren und bei den Erwachsenen sehr geringe seien, ja bei letztgenannten völlig fehlen können. In früher Kindheit ist die Anämie eine ausgesprochene, doch spielt die Ankylostomiasis dabei sicher eine erhebliche Rolle mit, zusammen mit anderen Darmerkrankungen.

RUSSELL (1938) fand in Afrika bei Kindern 41,5% mit Milztumoren, 12,6% von ihnen hatten erhöhte Temperatur.

CL. SCHILLING u. NEUMANN (1933) weisen daraufhin, daß infolge der allmählichen Allergisierung der heranwachsenden Kinder Parasiten- und Milzindex keinen ganz zuverlässigen Maßstab für den wahren Stand der Malaria-durchseuchung einer Bevölkerung geben; maßgebend ist dagegen der Parasitenindex der Kinder in den zwei ersten Lebensjahren.

Außergewöhnliche Verhältnisse scheinen nach TOURNIER (1934) in Togo zu bestehen; dort sollen die erwachsenen Eingeborenen an ebensolchen Anfällen leiden wie die Europäer, also keine Immunität zu erwerben (die Arbeit war mir nur im Referate zugänglich).

Daß sich die Indices für die Malaria-durchseuchung (Parasiten- und Milzindex, Kindersterblichkeit an Malaria, allgemeiner Gesundheitszustand u. a.) in verschiedenen Malariagebieten sehr wesentlich unterscheiden können, haben SCHÜFFNER u. Mitarb. (1932) sehr einleuchtend nachgewiesen. In Niederländisch Indien vermißten diese Autoren eine angeborene Toleranz, die in Südafrika etwas ganz Gewöhnliches ist. „Bei den Malayen steigt der Parasitenindex bis zum Spielalter heran, erreicht dabei Werte von etwa 50%. Dann sinkt er mit dem Alterwerden schnell herab, um bei den Erwachsenen auf einer Höhe von 7—10% zu bleiben. Bei den Bantus vollzieht sich ein gleicher Auf- und Niedergang, aber mit dem Unterschiede, daß die Steigung fast 100% erreicht, die Senkung bei den Erwachsenen nicht unter etwa 40% kommt“. Bei den Malayen ist der Milzindex hoch, große Tumoren sind häufig; bei den Bantus fanden die Autoren niedrige Milzindices und relativ kleine Milzen. Den Zustand der Inder bezeichnen sie mit dem (nicht glücklich gewählten) Ausdruck „Parasitenimmunität“ (ZIEMANN), den Zustand der Bantus als Prämunition. Die an genauen Zahlenangaben reiche Arbeit ist seitdem nicht überholt worden,

doch bringt GERLACH (1935) einen Beitrag aus dem Dairiland (Niederl. Indien): niedriger Milzindex in allen Altersklassen, Parasitenindex stets höher als der Milzindex. Verfasser führt diese Besonderheit auf die geringe Häufigkeit der (Super-)Infektionen zurück, und nimmt einen besonders differenzierten Typus der Parasiten an. — Hier werden nur Reinfektionen solcher Parasitenträger mit genau bekannten einheimischen Stämmen Klarheit schaffen können.

Ein charakteristisches Beispiel von großen Unterschieden der Indices der Allergie gegen Malaria liefern AFRIDI und MAJID (1938) von den Bahraininseln im persischen Golf: in zwei nahe beisammenliegenden Orten waren die Milzindices bei Kindern unter 14 Jahren 39 bzw. 13%, die Parasitenindices 22 bzw. 6%. Worauf diese Unterschiede beruhen, konnten die Autoren nicht feststellen.

FARNAUD (1938) fand in Saigon, also in einem ausgesprochen tropischen Gebiet, bei Kindern von 2—12 Jahren Parasitenindices von 1,2—11,4, Milzindices von 0,15—3,6. Dementsprechend ist auch die Durchseuchung gering; ein solcher Ort ist ein geeigneter Nährboden für eine Epidemie.

Die Durchseuchung einer seßhaften Bevölkerung mit den klassischen Parasitenarten geht nach DJAPARIDSE (1932) in Georgien so vor sich, daß die Kinder von 0—5 Jahren hohe Tertianaparasitenindexzahlen aufweisen; dieser Index sinkt dann im Laufe des Lebens stark (z. B. von 50,7 auf 9,0 nach dem 40. Lebensjahre), ein Zeichen für die allmähliche Immunisierung. Umgekehrt steigt die prozentuale Beteiligung der *Plasm. falciparum* am allgemeinen Parasitenindex (z. B. von 35,1% auf 81,6%): die Infektion heilt schneller aus als die Tertiania, hinterläßt aber nur eine unvollständige Resistenz gegen Neuinfektionen.

Die große Malariaepidemie in Ceylon 1934/35 gab Anlaß zu eingehenden Diskussionen über die Bedingungen der Entstehung solcher Epidemien. Die meisten Autoren weisen der Immunitätslage der Bevölkerung eine besonders bedeutungsvolle Rolle zu: je schwächer die Durchseuchung der Einwohner ist, desto zahlreicher und heftiger erkranken diese. JAMES (1936) betont, daß sein hochvirulenter Stamm „Madagaskar“ von Tertiania benigna besonders früh und besonders reichlich Gamaten bilde, nachdem er eine Reihe von direkten Übertragungen durch Nichtimmune durchgemacht hatte; dadurch wird natürlich auch seine Infektiosität für *Anopheles* gesteigert und die Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf Gesunde erhöht [s. auch BRIERCLIFFE, GILL (1936)].

Die Empfänglichkeit für Malaria scheint bei allen Menschenrassen ungefähr gleich zu sein. Bei den farbigen Rassen der Tropen ist die Malaria eine Kinderkrankheit, die entweder für sich allein oder im Verein mit Darmstörungen unzählige Opfer fordert; mit zunehmendem Alter nehmen die Anfälle an Schwere ab, es folgt das Stadium der labilen Infektion. BOYD und STRATMAN-THOMAS wiesen bei den Negern im Süden der Vereinigten Staaten nach, daß diese für *Mal. tertiana* eine hohe Resistenz besitzen, für *Mal. perniciosus* aber normal empfänglich sind. Wieso die Autoren aus diesem Unterschied eine Rassenresistenz ableiten, ist mir nicht verständlich. CALLENDER u. GENTZKOW (1938) haben in der Panamakanalzone gleichfalls eine starke Resistenz der Farbigen gegen Tertiania festgestellt, während die Weißen sehr empfänglich dafür sind. Mangels genauerer Angaben fasse ich diese Resistenz als eine in der Jugend aktiv erworbene auf.

VI. Immunität und Therapie.

JAMES (1931) und JAMES, NICOL und SHUTE (1932) haben auf Grund ihrer Beobachtungen bei Malaria angenommen, daß infolge einer frühzeitigen Unterbrechung der Fieberanfälle durch Chinin o. ähnl. die Rezidive besonders frühe einträten und schwerer verliefen. Für Knowlesiinfektionen bei Affen hat NAUCK (1934) bei therapeutischer Coupierung eine hohe Empfindlichkeit für Superinfektionen festgestellt. Dagegen haben MANWELL (1930) und LOURIE (1934) bei Plasmodiosen der Vögel keinen Einfluß der Therapie auf die Entwicklung der Immunität feststellen können. MOSNA fand bei seinen Malarikern gleichfalls keine störende Einwirkung der Therapie.

SIMEONS (1938) nimmt an, daß bei plötzlicher und fast restloser Abtötung der Plasmodien der Antigen shock so schnell abläuft, daß der Organismus nun nicht länger reagiert und so auch keine Steigerung der Resistenz erfolge; er hat deshalb nach Atebrinjektionen bis zu 100% Rückfälle beobachtet.

BOYD und COGGESHALL haben die Dauer der primären Fieberzeit und die Einwirkung der Therapeutica auf Früh- bzw. Spätrezidive in Beziehung gebracht doch scheinen mir ihre Zahlen zu klein, um weitgehende Schlüsse daraus zu ziehen.

SINTON berichtet 1938 über Versuche an Affen, infiziert mit dem für *Silenus rhesus* hoch virulenten *Plasm. knowlesi*: sterilisierende Heilung durch Chinin hinterläßt keine Immunität gegen Neuinfektion. [Auffallenderweise spricht SINTON auch dann, wenn nach Behandlung Rückfälle eintreten und die Infektion in ein chronisches Stadium übergeht von „Immunität“ (Versuch 2)]. Wird aber die Behandlung derart durchgeführt, daß die Parasiten sich nur schwach vermehren, so ist eine Reinfektion nur von leichten Anfällen gefolgt. SINTON folgert daraus, daß das Antigen durch den Zerfall der Parasiten entstehe, daß dieser Zerfall sich aber über eine längere Zeit hinziehen müsse, wenn die Resistenz des Tieres wachsen soll; eine Auffassung, die YORKE und MACFIE (1924) für die Impfmalaria des Menschen bereits ausführlich begründet hatten. Auch ich sehe in der Auflösung der Parasitenleiber, sei sie durch Abwehrkräfte des befallenen Organismus oder durch Chemotherapeutica bedingt, einen wirksamen Faktor (s. die Ausführungen auf S. 306), möchte aber der labilen oder stummen Infektion eine nicht minder wichtige Rolle zuweisen. Bei derartigen Versuchen darf auch der Einfluß des Therapeutikums, insbesondere der etwa eintretenden Cumulierung, nicht unberücksichtigt bleiben. Und endlich sei auf meine Auffassung, daß die Zahl der Parasiten im peripheren Blute keinen Maßstab für die Reaktivität des Gesamtorganismus liefere, hingewiesen. Ich stimme aber vollständig überein mit SINTON (1935), wenn er schreibt: „Bei einer Bevölkerung, in welcher Reinfektionen selten sind“ (also auch bei Personen, die nur vorübergehend sich in Malariagebieten aufhalten), „soll die Behandlung auf eine radikale“ (sterilisierende) „Heilung gerichtet sein“.

„Bei einer Bevölkerung, in welcher ständige Reinfektionen mit verschiedenen Stämmen und verschiedenen Parasitenarten wahrscheinlich sind, sollte nicht eine radikale Heilung, sondern nur klinische Heilung der Fieberanfälle angestrebt werden“, so daß dem Organismus Zeit gelassen wird, eine starke Immunität zu entwickeln.

Literatur.

- AFRIDI and MAJID: Malaria in Bahrein Islands. *J. Mal. Inst. India* **1**, 427 (1938).
- ASSENDELFT, VAN: Impfmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, Beih. 1 (1931).
- BALTEANU, ALEXA et ALEXA: Problèmes paludéens. *Arch. roum. Path. expér.* **8**, 491 (1935).
- BISHOP, TATE and THORPE: Duration of Plasm. relict. infection in canaries. *Parasitology* **30**, 388 (1938).
- BLANCKENBURG: Funktion der Blutreservoir bei Vogel malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **39**, 116 (1935).
- BLASI, DE: Emolisine nella malaria umana. *Atti Soc. studi della malaria* **6** (1906).
- BOYD: Naturally induced malaria. *South. med. J.* **27**, 155 (1934).
- Parasite density in relation to clinical activity. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 497 (1938).
- and COGGESHALL: Host-parasite relation in Malaria. *Acta III. tropenmed. Kongr. Amsterdam II*, S. 292.
- and KITCHEN: Induced falciparum malaria. *Amer. J. trop. Med.* **17**, 213 (1937).
- — Maturity of Gametocytes. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 515 (1938).
- — Consecutive employment of infectious mosquitoes. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 723 (1938).
- KUPPER and MATHEWS: Deficient homologous immunity-twostrains of *Plasm. vivax*. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 521 (1938).
- STRATMAN and THOMAS: Absence of heterologous tolerance to *Plasm. vivax*. *Amer. J. Hyg.* **18**, 482 (1933).
- — — Refractoriness of negroes to *Plasm. vivax*. *Amer. J. Hyg.* **18**, 485 (1933).
- — — and KITCHEN: Acquired immunity to *Plasm. falciparum*. *Amer. J. trop. Med.* **16**, 139 (1936).
- BRIERCLIFFE: Malaria epidemic in Ceylon 1934/35. *Proc. roy. Soc. trop. Med.* **29**, 527 (1936).
- BROWN: Electric charge of erythrocytes in protozoal diseases. *Brit. J. exper. Path.* **14**, 413 (1933).
- Electric charge of erythrocytes in bird malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **26**, 515 (1933).
- BUROWA: Das Knochenmarkbild bei der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **37**, 408 (1933).
- CALLENDER and GENTZKOW: Malaria in the Panama Canal . . . *Army. Mil. Surgeon* **83**, 299 (1938).
- CANNON and TALIAFERRO: Acquired immunity in avian malaria. *J. prevent. Med.* **5**, 37 (1931).
- CHOPRA and MUKHERJEE: The trend of immunity studies in malaria. *Indian med. gaz.* **71**, 34 (1936).
- CHRISTOPHERS and FULTON: *Plasmod. Knowlesi* in monkeys. *Ann. trop. Med.* **32**, 257 (1938).
- CIUCA: Virulence du *Plasm. Knowlesi* chez l'homme. *Acta III. tropenmed. Kongr. Amsterdam 1938*.
- u. Mitarb.: Action pathogène de *Plasm. Knowlesi* pour l'homme. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **30**, 305 (1937).
- BALLIF et CHELARESCU: Immunité paludéenne acquise. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 330 (1934).
- — — Immunity in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **27**, 619 (1934).
- COGGESHALL: Splenomegaly in exper. monkey malaria. *Amer. J. trop. Med.* **17**, 605 (1937).
- and EATON: Complement fixation reaction in monkey malaria. *J. of exper. Med.* **67**, 871 (1938).
- — Relationship-protection test in monkey malaria. *J. of exper. Med.* **68**, 17 u. 29 (1938).
- and KUMM: Passive immunity in exp. monkey malaria. *J. of exper. Med.* **66**, 177 (1937).
- — Immune serum . . . *Plasm. Knowlesi*. *J. of exper. Med.* **68**, 17 (1938).
- CORRADETTI: Immunità acquisita nella tertiana. *Riv. Malariol., Sez. I*, **15**, 161 (1936).
- DAS GUPTA: Duration of tolerance to reinfection in Monkey Malaria. *Indian med. Gaz.* **72**, 726 (1937).
- DJAPARIDSE: Malaria-Massenimmunisation. *Arch. Schiffs u. Tropenhyg.* **36**, 671 (1932).
- FINDLAY and BROWN: Electric charge of red cells. *Brit. J. exper. Path.* **15**, 148 (1934).
- GARNHAM: Placenta in Malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **32**, 13 (1938).
- GERLACH: Malaria in Dairilanden. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie* **75**, 1639 (1935).

- GILL: Immunity in Malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **27**, 281 (1933).
 — Malaria epidemic in Ceylon. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **29**, 427 (1936).
 GIOVANNOLA: Classificazione dei plasmodi aviari. *Riv. Malariol., Sez. I.* **13**, 372 (1934).
 HEGNER and ESKRIDGE: Passive immunity in avian malaria. *Amer. J. Hyg.* **28**, 367 (1938).
 HUFF: Different strains of Mal. and mosquitoes. *Amer. J. med. Technology* **4** (1938).
 JAMES: Study of induced Malaria in England. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **24**, 477 (1931).
 — and CIUCA: Species and races of human Mal. parasites; immunity. *Acta III. tropenmed. Congr. Amsterdam 1938*, II, S. 269.
 — NICOL and SHUTE: Induced malaria. *Proc. roy. Soc. trop. Med.* **29**, 879 (1936).
 — and SHUTE: Report of the first results . . . Malaria work in England. *League of Nations 1926*, C. H. Malaria 57 (I).
 JOLLY, LAVERGNE and TANGUY: Plasm. knowlesi. *Ann. Inst. Pasteur* **58**, 297 (1937).
 KAUNTZE and SYMES: Malaria at Taveta. *Kenya med. dept.* **1933**, Nr. 5.
 KLIGLER and MER: Development of immunity against Malaria in children. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **27**, 269 (1933).
 KNOWLES and DAS GUPTA: Latent Malaria infection in monkeys. *Indian med. Gaz.* **69**, 541 (1934).
 KORTEWEG: Verschillende stammen von *P. vivax*. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **77**, 4547 (1933).
 KRISHNAN, LAL and NAPIER: Large mononuclear cells in monkey malaria. *Indian med. Gaz.* **68**, 66 (1933).
 — SMITH and LAL: Splenectomy . . . malaria in monkeys. *Indian med. Res.* **21**, 343 (1933).
 — — Immunity to malaria in monkeys. *Indian J. med. Res.* **21**, 639 (1934).
 KRITSCHESKI u. RUBINSTEIN: Antigennatur des Melanins. *Z. Immun.forsch.* **84**, 397 (1935).
 LORANDO and SOTIRIADES: Immunity in Malaria. *J. trop. Med.* **39**, 197 (1936).
 — — Treatment of Malaria with immune blood. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **31**, 227 (1937).
 LOURIE: Immunity . . . Quinine treatment . . . *Plasm. cathemerium*. *Ann. trop. Med.* **28**, 151 (1934).
 LOWE: Untreated malaria. Numerical studios. *Rec. Malaria survey India* **4**, 223 (1934).
 MALAMOS: Rolle des R.E.S. bei Affenmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **38**, 326 (1934).
 — Das Blutbild bei Affenmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **38**, 374 (1934).
 — Immunitätsfragen bei experimenteller Affenmalaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 162 (1937).
 — u. NAUCK: Malariaplasmodien der Affen. *Zbl. Bakter. I Ref.* **117** 193, 241 (1935).
 MANWELL: Duration of malarial infection in birds. *Amer. J. Hyg.* **19**, 532 (1934).
 — Immunity to cross infection in Avian malaria (*Plasm. vaughani*). *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 391 (1934).
 — Avian malarías. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 565 (1938).
 — Reciprocal immunity in the avian malarías. *Amer. J. Hyg.* **27**, 196 (1938).
 MILAM and COGGESHALL: Duration of *Plasm. knowlesi* infection in man. *Amer. J. trop. Med.* **18**, 331 (1938).
 MOCHKOVSKI: Relations de l'hôte et du parasite dans le paludisme. *Acta III. tropenmed. Kongr. Amsterdam 1938*, S. 252.
 MOSNA: Grado d'immunità — — *Plasm. vivax*. *Riv. Malariol., Sez. I.* **14**, 121 (1935).
 — Trasmissione del *Plasm. Knowlesi* a scimmie africane. *Riv. Parasitol.* **2**, 45 (1938).
 MÜHLENS, WEYGANDT u. KIRSCHBAUM: Behandlung der Paralyse mit Malaria. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**.
 MULLIGAN and SINTON: Multiple superinfection with various strains of *Plasm. knowlesi*. *Rec. Malaria survey India* **3**, 529, 809 (1933).
 NAUCK u. MALAMOS: Immunität bei Affenmalaria. *Z. Immun.forsch.* **84**, 337 (1935).
 NEUMANN, H.: Parasiticide Antikörper bei Malaria. *Riv. Malariol.* **12**, 319 (1933).
 — Antikörper und Immunität bei Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **37**, 427 (1933).
 PARROT et CATANEI: Épidémies de paludisme en Algérie. *C. r. Acad. Sci. Paris* **207**, 809 (1938).
 PISTONI: Immunità per la malaria in Eritrea. *Arch. ital. Sci. med. colon.* **18**, 138 (1937).
 RAFFAELE: Sviluppo iniziale dei parassiti malarici. *Riv. Malariol.* **16**, 185 (1937).
 REGENDANZ u. KIKUTH: Aktivierung labiler Infektionen durch Entmilzung. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **32**, 587 (1928).

- RODHAIN et v. D. BERGHE: Plasmodiums des singes africains. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **16**, 521 (1936).
- ROZEBOOM and SHAH: Birdmalaria by injection of sporozoites. *J. of Parasitol.* **20**, 198 (1934).
- RUSSELL: Malaria among African children. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **32**, 237 (1938).
- SANCTIS-MONALDI, DE: Inoculazione di Sporozoiiti. *Riv. Malariol., Sez. I*, **14**, 344 (1935).
- SCHILLING, CLAUS: Antikörper und Anfangsfieber bei Malaria. *Zbl. Bakter. I., Orig.* **131**, 25 (1934).
- Schutzimpfung gegen Malaria. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 II**, 1264.
- Immunizzazione contro la malaria. *Rend. Ist. san. pubbl.* **2**, 365 (1939).
- Immunisierung gegen Malaria. *Naturwiss.* **27**, 711 (1939).
- Labile Infektion und Immunität bei Ma'aria. *Naturwiss.* **28**, 88 (1940).
- u. NEUMANN: Zur Epidemiologie der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **37**, 438 (1933).
- SCHÜFFNER, KORTEWEG u. SWELLENGREBEL: Experimental malaria with prolonged incubation. *Proc. Akad. Wetensch. Amsterd.* **32**, 903 (1929).
- SWELLENGREBEL, ANNECKE u. DE MEILLON: Malariaimmunität in Niederländisch-Indien und Sumatra. *Zbl. Bakter. I Orig.* **125**, 1 (1932).
- SCHWETZ: Paludisme des noirs du Congo belge. *Acta III. tropenmed. Kongr. Amsterdam 1938 II*, S. 187.
- SERGEANT, SERGEANT et CATANEI: Paludisme des passeraux à *Plasm. relictum*. *Ann. Inst. Pasteur* **53**, 101 (1934).
- SERGEANT, EDM.: Commission du paludisme Soc. des Nat. *Acta conv. III. trop. Mal. morb. II*, S. 41.
- Prémunité dans le paludisme. *Riv. Malariol., Sez. II*, **14** Suppl., 5 (1935).
- Im munité et prémunité . . . paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **14**, 413 (1936).
- SHUTE: Inoculation of known numbers of sporozoites. *Ann. trop. Med.* **31**, 85 (1937).
- SIMEONS: Mass treatment with injectable Atebrin. *Indian med. Gaz.* **73**, 713 (1938).
- SINTON: Immunity in Malaria. *Rec. Malaria survey India* **5**, 501 (1935).
- Hoste-parasite relationship in Malaria. *Rec. Malaria survey India* **7**, 85 (1937).
- Effects of treatment upon . . . immunity. *Acta III. Malaria-Kongr. Amsterdam 1938, II*, S. 312.
- and HARBAGWAN: Immunity in malaria, IV. *Rec. Malaria survey India* **5**, 307 (1935).
- and MULLIGAN: An intradermal reaction in malaria in monkeys. *Rec. Malaria survey India* **3**, 323 (1932).
- — Mixed infections in the malaria of the lower monkeys. *Rec. Malaria survey India* **3**, 769 (1933).
- SOTIRIADES: Passive immunity in malaria. *J. trop. Med.* **39**, 258 (1936).
- SWELLENGREBEL and DE BUCK: Malaria in the Nederlands. Amsterdam: Scheltema u. Holtema 1938.
- TALIAFERRO: Malaria of monkeys. *Amer. J. Hyg.* **16**, 429 (1932).
- and MULLIGAN: Histopathology of Malaria. *Indian J. med. Res., Suppl.* **1937**, Memoir Nr. 29.
- TATE and VINCENT: Susceptibility of *Culex* to . . . *Plasm. relictum*. *Parasitology* **26**, 512 (1934).
- THOMSON: Malaria in Nyassaland. *Proc. roy. Soc. trop. Med.* **28**, 391 (1935).
- THOMSON, J. G.: Immunity in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **26**, 483 (1933).
- TOPORKOV: Présence des hématozoaires dans les organes. *Med. paras. Moscou* **5**, 405 (1936).
- TOURNIER: Paludisme à Lomé. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 385 (1934).
- WEYER: Übertragung der Affenmalaria durch Stechmücken. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **41**, 167 (1937).
- WILSON: Report of the Malaria Unit, Moshi. Daressalam Govt. print. 1938.
- Malarial endemicity in East Africa. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **32**, 435 (1939).
- WILSON, BAGSTER: Rural hyperendemic malaria in Tanganyika Terr. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **29** 583 (1936).
- and MARG. WILSON: Immunity to malaria in different races. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **30**, 431 (1937).
- YORKE and MACFIE: Malaria- . . . treatment of paralysis. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **18**, 13 (1924).

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Ziffern weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Abderhalden u. Schwab 25, 56.
 Ackermann 55.
 Acland s. Cummins 139.
 Acqua, C. 56.
 Adam, N. K. 19, **56**.
 Addie 74.
 Adelheim **116**.
 Adler **116**.
 — u. Theodor 77.
 Advier 236, **282**.
 Afridi u. Majid 320, **322**.
 Albee 268, **282**.
 — u. Patterson **282**.
 Alcock 20, **56**.
 Alderson, H. E. 274, **282**.
 Alessandrini u. Doria 243, **282**.
 Alexa s. Balteanu 299.
 Alexandrides **116**.
 Alfred s. Otsuka 174.
 Allardt s. Feldt 128.
 D'Amato Pirazzo u. Vaccarezza 219, **282**.
 Amies s. Otsuka 174.
 Andrewes, C. A. 34, 56.
 Andrews **116**.
 Anstett s. Policard 133, **191**.
 Appelmans 203, 204, **282**.
 Applebaum u. MacNeal 197, 200, **282**.
 — u. Patterson 197, 200, **282**.
 Aravantinos 100.
 Arloing 134.
 — Dufourt u. Demonfancon 185.
 Arnold, L. u. E. Weiß 198, **282**.
 Arold **185**.
 — Beck 173.
 Aschoff 165.
 Asheshov, Khan u. Lahiri 212, 225, **282**.
 — Taylor u. Morison 212, **282**.
 Ashner **116**.
 Aspland, Cochran 68.
 Assendelft, van 297, **322**.
 Astbury 6, 7, **56**.
 — Dickinson u. Bailey 6, 7, **56**.
 Astuni 276, **283**.
 Atkin 141, 166, **185**.
 Aubin s. Otsuka 174.
 Auricho **116**.
 Avari s. Naido 231, 235, 236.
 Avicenna 126.
 Asevedo, da Costa jun. 178.
 — R. de **185**.
 Bach s. Bacmeister 172.
 — s. Slot 175.
 — u. Berr **185**.
 Bacmeister **185**.
 — Koch, Bach u. Berr 172.
 Bacon, Roger 126.
 Bär s. Schlossberger 164, **192**.
 Bagley u. Keller 268, **283**.
 Bagster, Wilson 301, 318.
 Bailey 6.
 — s. Astbury 6.
 Baker 276.
 Balaban u. King 140, **185**.
 Balden-Jakob, v. **185**.
 — s. Rother 175.
 Ballif s. Ciuca 297.
 Balmès **185**.
 — s. Bernhard 179.
 Baloger, v. 49, **56**.
 Baloset u. Lepinay 278, **283**.
 Balser u. Dosquet 172, **185**.
 Balteanu, Alexa u. Alexa 299, **322**.
 Bang s. Björn-Hansen 139.
 Baranger, J. 267, **283**.
 Barbosa, N. 268, **283**.
 Barigozzi 12, **56**.
 — s. Kuhn 12.
 Barron s. Harrop 45.
 Barta **56**.
 Bartz s. Herriott 30.
 Basile 73.
 Baskin 151, **185**.
 — s. Jancsó (2) 166.
 Bau Kien-Hun 158, 164, **185**.
 Bauer, H. 15, **56**.
 — s. Edelbacher 29.
 Baur, E. u. E. Herzfeld 39, **56**.
 Bauvdn u. Pirie 33, **56**.
 Bayne-Jones 194, 198, 205.
 Beard u. Wyckoff 31, **56**.
 Beck **185**.
 — s. Arold 173.
 Beckerich u. Hauduroy 242, 253, **283**.
 Beckstroem s. Feldt 144, 167, 175, **187**.
 Behring 138, 147, **185**.
 Behring s. Koch 137.
 Beltrami 45, 51, **56**.
 Benhamon **116**.
 Bennhold 170, **185**.
 Bennholdt-Thomsen **185**.
 — — s. Cornie 176.
 Benthley 67.
 Berg s. Bohmer 254.
 Berger, M. **283**.
 Bergmann u. Fraenkel-Conrat, H. 27, **56**.
 — u. Ross 24, **56**.
 — Zervast u. S. J. Fruton **56**.
 — M. 5, 10, 26, 27, 28, **56**.
 — Fruton u. Fraenkel-Conrat 24, **56**.
 — u. Niemann 5, 8, 10, 26, 28, 30, **56**.
 — Zervast u. W. F. Ross 26, 27, **57**.
 — v. s. Ueber 176.
 Bernal 9, **57**.
 Bernhard, Balmès, Cabal, Castro, Cruciani, Cestoni, Fuertes u. Pertierra 179.
 Bernhardt **158**.
 Berr s. Bach **185**.
 — s. Bacmeister 172.
 Berrebi, L. **116**.
 Bersin **185**.
 Bettmann **185**.
 — Junker, Pekánovich, Hauck 126.
 Bianchi, L. u. G. Callerio 241, **283**.
 Bieling **185**.
 — u. Schwartz 168.
 Bierich 17, **57**.
 Biglieri, R. u. J. Fischer **283**.
 Birnacki s. Kenwacki 137.
 Bishop, Tate u. Thorpe 318, **322**.
 Björn-Hansen, Bang, Lange u. Feldt 139.
 Blanc, G. u. J. Caminopetros **116**.
 Blanckenburg 318, **322**.
 Blasi, de **322**.
 — s. Oravec 177.
 Blast, de s. Celli 304.
 Block, R. J. 4, 5, **57**.
 — Darrow u. Cary 5, **57**.
 — u. H. B. Viekerly 57.

- Blagowestschenski u. Korman 22, 57.
 Blum u. Peyre 272, 283.
 Boenheim 208.
 — s. Munter 252.
 Bogliolo 116, 117.
 — u. Z. Greco 117.
 Bogonovska, Borine u. Tretjak 218, 283.
 Bonner 13.
 — s. Thimann 13.
 Boquet s. Deist 139.
 Borchardt, Langmead, Elliot u. Møllgard 135.
 Bordet 198.
 Borger 57.
 — s. Pozzi 25.
 — u. Mayr 57.
 Borgwardt s. Feldt 128, 153.
 Bori 57.
 Bornie s. Bogonovska 218, 283.
 Borowski 70.
 Borsook u. Huffman 21, 57.
 Borst 17, 57.
 — Roffo 17.
 Bose 117.
 Boss u. Buschke 185.
 Bouderon 185.
 Boulnois 226, 283.
 Bourderon, Coste, Landé, Huhn, Engel, Vonkennel, Hartfall, Garland u. Goldie 175.
 — s. Forestier 175.
 Boyce 277.
 Boyd 301, 322.
 — u. Coggeshall 298, 300, 305, 321, 322.
 — u. James 308.
 — u. Kitchen 308, 309, 322.
 — Kupper u. Mathews 322.
 — u. Stratman Thomas 296, 310, 320, 322.
 Bragg 57.
 Brahmachari 65, 93, 102, 109, 116, 117.
 — A. R. u. R. B. de Majumdar 117.
 Brahn s. Döllken 133.
 — u. Weiler 185.
 — Weiler u. Leitner 133.
 Brande u. Koschkin 244, 283.
 Braunstein u. Kritzmann 29, 57.
 Breemen, van s. Kuenen 191.
 — s. Touw 175.
 Breton 139, 186, 244, 283.
 — s. Gernez 241.
 Briercliffe 322.
 — u. Gill 320.
 Brisset 283.
 Brock, N. 43, 57.
 — Druckrey u. Hamperl 54, 57.
 — — u. Herken 43, 57.
 Bronfenbrenner 200, 206, 283.
 — Muckenfuß u. Korb 283.
 Broom s. Brown 304.
 Broquet 117.
 Brown 318, 322.
 — s. Findlay 303.
 — s. Schlamberg 140, 191.
 — u. Broom 304.
 Bruck u. Glück 126, 127, 149, 186.
 Bruen, S. de 117.
 Brulé u. Sauvé 265, 283.
 Brumpt 317.
 — s. James 295.
 Brunner 19, 20, 57.
 Bruynoghe u. Maisin 199, 283.
 Buck s. Swellengrebel de 309.
 Bürgers s. Uhlenhuth 139.
 Bumm 44, 57.
 Burkey, E. L. 200, 283.
 Burnet, McKie u. Wood 210, 283.
 Burnier s. Jeanselme 174, 177, 189.
 Burowa 303, 322.
 Burstein, D. 211, 283.
 Buschke s. Boss 185.
 Busquet 135.
 Busy, E. 44, 57.
 — P. 57.
 Butojanu u. Cotesco 268, 283.
 Cabal s. Bernhard 179.
 — y Garcia 186.
 Cailleau 17, 57.
 Caldwell, J. A. 250, 251, 284.
 Callender u. Gentzkow 320, 322.
 Callerio u. Schiantarelli 241, 284.
 Callow 201, 284.
 Calmette 137, 166.
 — Conland, Triboulett, Watanabe u. Sato 139.
 Camara, P. de la 117.
 Caminopetros 75, 117.
 Cammarata 117.
 Campbell 67.
 Camus 277, 284.
 — s. Hauduroy 271.
 Canaan 117.
 Canis 278, 284.
 Cannata 87.
 Cannon u. Taliaferro 317, 322.
 Cardamatis 75, 117.
 Caronia 99, 117.
 Carpano 117.
 Carpentieri 137.
 Carrien, Ramboult u. Philipp 117.
 Carsas 117.
 Cartana 117.
 Cary 5.
 — s. Block 5.
 Cash, J. R. n. C. H. Hu 117.
 Caspari s. Neuberg 160, 191.
 Caspersson 14, 15, 17, 57.
 — s. Kiesel 17.
 — s. Schultz 15.
 — u. Hammarsten E. u. H. 57.
 Castro 186.
 — s. Bernhard 179.
 Catanei 299.
 Celli, de Blast 304.
 Cestoni 186.
 — s. Bernhard 179.
 Chagas 69, 70, 82, 117.
 — E. u. A. W. Chagas 118.
 — u. Marques du Concha 117.
 Chaillot, L. u. L. Saunie 118.
 Chatterjee, H. 118.
 Cheever u. G. Shattuck 118.
 Chelarescu s. Ciuca 297.
 Cherbulier 3.
 — u. de Mandrot 3, 57.
 Chesley 44, 58.
 Chia Tung, Teng u. Forkner 118.
 Chibnall 55, 58.
 Chiofalo 203, 204, 284.
 Chodukin, N. J., Petroff u. Keworkow 118.
 — u. Radsivilovskij 118.
 — u. F. J. Schewtschenko 118.
 Chopra u. Mukherjee 304, 322.
 Chostowitsch s. Melnik 214, 216, 218.
 Choudhury s. Morison 225.
 Chrestien 126, 186.
 Christ, A. 275, 284.
 Christeller s. Heubner 135.
 Christiansen 284.
 Christophers, S. R., G. Caronia, Sergeant, Pittaluga u. S. Adler 118.
 — u. Fulton 315, 322.
 Chung, Hui-Lan 118.
 — u. Reimann 118.
 Ciaranfi 49, 58.
 Cipollaro 269, 270, 274, 275, 284.
 — u. Sheplar 284.
 Ciuca 300, 305, 313, 318, 322.
 — Ballif u. Chelarescu 297, 322.
 — s. James 299, 306, 307, 310, 314, 315.
 — M. u. Manoliu 198, 284.
 Clowes, Davis u. Krahl 53, 58.
 Cochran 100.
 — s. Aspland 68.
 Cochrane s. Otsuka 174.
 Coggeshall 303, 315, 316, 322.
 — s. Boyd 298, 300, 305, 321.
 — s. Milan 314.
 — s. Warren 307.
 — u. Eaton 306, 315, 316, 322.
 — u. Kumm 316, 322.
 Colarizi, Ar. 118.

- Collier 143, 144, 146, 148, 154, 159, 166, 184, 186.
 — s. Feldt 130, 154.
 — s. Neufeld 145, 191.
 — s. Schlossberger 130.
 — u. Verhoog 140, 143, 144, 146, 148, 154, 159, 160, 163, 164.
 — u. Warstadt 154.
 Colvin 198, 284.
 Combiesco, Tzetz u. Popesco 278, 284.
 Compton, A. 212, 214, 218, 231, 284.
 Constantino 118.
 Copanans 118.
 Copeman u. Tegner 186.
 — — Hetherington, Pemberton, Crowe u. Douthwaite 175.
 Cordey s. Courcoux 253.
 Cornia 186.
 — Bennholdt-Thomson 176.
 Corona 118.
 Corradetti 301, 322.
 Correa 18.
 — s. Roffo 18.
 Coste 186.
 — s. Bourderon 175.
 — s. Forestier 175.
 Couland s. Calmette 139.
 Coulogner 118.
 Courcoux u. Cordey 253.
 Courmont, Gardère u. Pichat 137, 138, 141, 166, 186.
 Couvy, L. 233, 234, 236, 284.
 Covke 277.
 Cowie 250.
 — u. Hicks 258, 284.
 Craighead u. Das Sribas 118.
 Creech 53, 58.
 Crowe s. Copeman 175.
 Cruciani 186.
 — s. Bernhard 179.
 Cuba, Johannes u. Lonicerus 126, 174.
 Cullerier s. Niel 126.
 Cummins u. Acland 139.
 Custer 186.
- Da Costa Cruz 211, 284.
 Da Costa junior 186.
 — s. Asevedo 178.
 Dalsace, R. 255, 256, 284, 285.
 — s. Handuroy 271.
 Dammert, F. 218, 219, 285.
 Danielly 10.
 Darrow 5.
 — s. Block 5.
 Das Gupta 119, 310, 315.
 — s. Knowles 315, 316.
 Dath s. Gratia 269.
 David 262, 285.
 Daviond 264, 285.
 Davis s. Ciowes 53.
- De Bruyne 21, 58.
 Deist, Boquet u. Nègre 139.
 Demonfaucon s. Arloing 185.
 Deotto 46, 48, 49, 50, 53, 58.
 Dérot s. Jeanselme 174.
 Desseigne s. Forestier 176.
 Deutsch 21.
 — s. Walch-Schmidt-Leitz 21.
 Dickens 45, 58.
 Dickinson 6.
 — s. Astbury 6.
 Dimtza, A. 251, 252, 285.
 Dixon u. Hoyle 140, 186.
 Dirner s. Schumacher 147.
 — s. v. Issekutz 137, 138, 147, 189.
 Djaparidse 320, 322.
 Djiropouso 277.
 Döllken 132, 186.
 — Brahn u. Weiler 133.
 Dörle s. Ziegler 135, 193.
 Dörr 203.
 Doerr u. Grüninger 237, 285.
 D'Oliveira 118.
 Domagk 186.
 — s. Singer 161.
 Donatien s. Lestoquard 101, 118.
 Donovan s. Leishman 70.
 Doorenbos 230, 231, 285.
 Doria 241, 285.
 Dosquet s. Balzer 172.
 Douthwaite 186.
 — s. Copeman 175.
 Drastich 58.
 Druckrey 43, 58.
 — s. Brock 43, 54.
 — u. Bierich 43.
 Dubois 152, 159, 162, 186.
 — -André 178, 186.
 — s. Guédé 174.
 — u. Ury 186.
 Dudan 179, 187.
 Dufourt s. Arloing 185.
 — s. Policard 133, 191.
 Duhamel s. Kurosu 135.
 — u. Thieulin 148, 166, 187.
 Dunlap, J. E. 267, 285.
 Durán, Reynals, F. 243, 285.
 Dutton, L. O. 266, 285.
 Du u. Best 118.
 Dyer s. Voegtlin 183.
- Earle, W. R. u. C. Voegtlin, 58.
 Eaton 316.
 — s. Coggeshall 306, 315, 316.
 — u. Stanhope Bayne-Jones 194, 198, 205, 285.
 Eberth, P. u. Peretz 285.
 Edelbacher u. Baur 29, 58.
 Edström 176, 187.
 — s. Gripwall 175.
 Eftimescu u. Jonescu 256, 285.
- Ehrhardt 160, 178.
 Ehrlich 161.
 Eichelberger s. MacCluskey 132, 190.
 Eichhoff 285.
 Eichholtz 160.
 Eisenmenger s. Feldt 187.
 Eliava, G. 198, 201, 263, 285.
 Ellenhorn 14, 58.
 Elliot s. Borchardt 135.
 Ellman u. Laurence 175, 187.
 Emile-Weil 300.
 — u. Gross 135, 187.
 Engel 51, 58, 187.
 — s. Bourderon 175.
 Erlichmann s. Vogelaar 24.
 Erleben 12, 21.
 — s. Kögl 21, 29.
 Eskridge s. Hegner 317.
 Estrade 236, 285.
 Eubanas s. Paldrock 174.
 Euler 18, 58.
 — Karrer u. Zehender 58.
 — u. Schmidt 18, 58.
 Evans 200.
 Ewert s. Gernon 279.
- Faber s. Krüger 250, 259.
 — s. Secher 175.
 Fabiani, Dendale 118.
 Falchetti 118.
 — u. Faure-Brac 118.
 Farinaud 320.
 Fau, P. L. u. A. V. Scott 118.
 Fehlow 175, 187.
 — s. Rother 175.
 Feldt 127, 128, 129, 135, 137, 139, 145, 146, 150, 152, 157, 158, 161, 164, 167, 180, 184, 185, 187.
 — de Witt 138.
 — Fischl u. Schlossberger 125.
 — s. Björn-Hansen 139.
 — Schlossberger, Fischl u. Collier 154.
 — — Menk u. Collier 130.
 — Schoeller u. Borgwardt 153.
 — — u. Allardt 128.
 — Schott, Kroó u. Jancsó 166.
 — s. Koch 137.
 — s. Kuroya 147.
 — s. Levaditi 150.
 — s. Oelze 147.
 — s. Schiemann 142, 143, 147, 148, 174, 191.
 — s. Schlossberger 140.
 — s. Spiess 126, 127, 137, 174, 192.
 — s. Uhlenhuth 161.
 — u. Beckstroem 144, 167, 175, 187.
 — u. Eisenmenger 187.

- Feldt u. Schäfer 166, 187.
 — u. Schiemann 187.
 — u. Schott 143.
 — u. Vara-Lopez 135, 187.
 — u. Wegner 187.
 Felix, K. 2, 58.
 — u. Mager 2, 58.
 Fieser 51, 58.
 Findlay 304.
 — u. Brown 303, 322.
 — Mackenzie, MacCallum u.
 Klieneberger 148, 187.
 Fink 178, 187.
 Fischer, A. 24, 25, 39, 42, 58.
 Fischl 159, 185, 187.
 — s. Feldt 125, 154.
 — s. Grabow 178.
 — s. Menk 151.
 — s. Schlossberger 130, 159.
 — s. Singer 158, 161, 163,
 164, 192.
 — s. Steiner 151, 192.
 Fleischmann 168, 187.
 — Richard 125, 156.
 Fleisher u. Loeb 160, 187.
 Flu, P. C. 231, 232, 285.
 Fochi u. Rignani 165, 188.
 Fodor, A. 58.
 Folin 31.
 Fonquernie, J. 234, 285.
 Fonrobert s. Schmidt-La-
 baume 279.
 Fordos u. Gélis 127, 188.
 Forester 188.
 Forestier, Bourderøn, Coste
 175.
 — Desseigne u. Riml 176.
 Forner, C. E. u. L. S. Zia 119.
 Fournier u. Mollaret 149, 176,
 188.
 Fraenkel-Courat s. Bergmann
 24.
 Franchini 119.
 Frandsen 132.
 Fredmann, S. 262, 285.
 Freund 188.
 — s. Grabow 178.
 Frey-Wyssling 5, 59.
 Friedheim 45, 59.
 Frisbee u. Melnik 285.
 — s. Town 278.
 Frisch, B. 249, 261, 285.
 — s. Sonnenschein 282.
 Frommelt s. Landé 176.
 — s. Umber 175.
 — u. Scholz 176, 188.
 Fronius 176, 188.
 — s. Tschopp 175.
 Fruton 24, 26, 27.
 — s. Bergmann 24.
 Füllöp 179.
 — s. Oravec 177.
 Fuertes s. Bernhard 179.
 — y Pertierra 188.
 Fürth u. Lieben 44, 59.
 Fukuda, Y. 285.
 Fulton s. Christophers 315,
 322.
 Gätzi 176, 179, 188.
 Galli, R. 270, 276, 285.
 Gallinal s. Kurosu 135.
 Gandellini 237, 286.
 Gardère s. Courmont 137, 138,
 141, 166, 186.
 — u. Pichat 141, 162, 188.
 Gardner s. Morrison 263.
 Garland s. Bourderøn 175.
 — s. Hartfall 188.
 Garnham 309, 318, 322.
 Gaud 119.
 Gelarie u. Sabin 144, 188.
 Gélis s. Fordos 127, 188.
 Gentzkow s. Callender 320.
 Gerards, J. C. 286.
 Gerlach 134, 188, 320, 322.
 — Leitner 134.
 — Ruthard u. Prüsener 133,
 188.
 — Wa. u. We. 135.
 Gernez u. Breton 241, 286.
 Gernon, Ewert u. Herrold 279,
 286.
 Getreuer s. Lieben 44.
 Giacobbe, C. 274, 286.
 Gill 310, 323.
 — s. Briercliffe 320.
 Gimeno Ondovilla 99, 119.
 Ginaud 106.
 Giovannola 323.
 Girard 233, 286.
 — s. Levaditi 149, 190.
 Giraud 84, 91, 100, 103, 116,
 119.
 — u. Cabassu 119.
 — u. Ciando 119.
 Gitmul s. Oravec 177.
 Gleinitz u. Unger-Laissle 139.
 Glück s. Bruck 126, 127, 149,
 186.
 Goericke 188.
 — Huhn 175.
 Gohrbandt s. Wiedmann 178.
 Goldie s. Bourderøn 175.
 — s. Hartfall 188.
 — s. Slot 175.
 Goldin 203.
 Goldstein 25, 59.
 Golovine 188.
 Gonzalez 119.
 Gorke, Töppich, Koizumi 139.
 Gosset, A. 264, 286.
 Gougerot u. Peyre 269, 286.
 Grabow u. Krey 188.
 — Krey, Steiner, Fischl,
 Freund, Khin 178.
 Grassmann 23, 59.
 Gratia, A. 201, 286.
 — u. Dath 269.
 — u. Jaumain 269, 272, 286.
 Grenet, H. u. Isaac-Georges
 286.
 Greval 209.
 — s. Taylor 224.
 Grimard 104.
 — Richard 103.
 Gripwall 188.
 — Edström 175.
 — s. Stenström 176, 193.
 Gross s. Emile-Weil 135, 187.
 Grüninger 203.
 — s. Doerr 237.
 Grysez s. Marmier 281.
 Guareschi 15, 59.
 — s. Schmidt 15.
 Gubin 202.
 — s. Krestownikowa 202,
 203.
 Guédé, Lebeuf, Paneth u.
 Dubois 174.
 Güller, W. 286.
 Guerriechio 119.
 Guidotti 59.
 Gutfeld, v. 194.
 Haddow 54, 59.
 Hahn 188.
 — u. v. Issekutz 131.
 Hailer s. Lentz 148, 190.
 Hajós, K. 238, 286.
 Halberkann 132, 188.
 Haldane, J. B. S. 12, 13, 59.
 Haler, D. 214, 286.
 Halphen u. Djiropoulos 277,
 286.
 Hameed, M. A. 286.
 Hamilton s. Mitchell 25.
 Hammarsten, E. u. H. 15.
 Hamperl s. Brock 54.
 Hankin 221.
 Hansborg 131, 132.
 — Madsen u. Mørch 134.
 Happel 188.
 — s. Umber 176.
 Harkins s. Schamberg 140,
 191.
 Harrop u. Barron 45, 59.
 Hartelius s. Nilsen 24.
 Hartfall, Garland u. Goldie
 188.
 — s. Bourderøn 175.
 — s. Slot 175.
 Hartmann 301.
 Hashimoto s. Otsuka 174.
 Hassenpflug 188.
 — Schamberg u. Wright 173.
 Hauck s. Bettmann 126.
 Handuroy, P. 200, 275, 286.
 — Camus u. Dalsace 271, 286.
 — s. Beckerich 242, 253.
 — u. Arsimoles 242, 286.
 Haurowitz 37, 59.
 — Marrack 37.
 Havard 44.
 — u. Kendal 59.

- Heberer 59.
 Hegner u. Eskridge 317, 323.
 Heiberg, B. 194, 286.
 Heidelberger u. Pedersen 59.
 Heimlein 167, 188.
 Heitz 14, 59.
 Hellmann 188.
 — s. Pflaum 179.
 Hellström, J. 259, 286.
 Helmert 23.
 — s. Maschmann 23, 25.
 Henius u. Weiler 132, 134, 188.
 Henriques s. Schulemann 133.
 d'Herelle 194, 195, 199, 204,
 206, 207, 208, 211, 213,
 217, 220, 223, 226, 230,
 233, 234, 235, 253, 256,
 277, 286, 286, 287.
 — Malone u. Lahiri 287.
 — F. u. Peyre 287.
 — u. Rakieten 287.
 Herken s. Brock 43.
 Herriott 30, 59.
 — Bartz u. Northrop 30, 59.
 Herrmann 128, 188.
 Herrold s. Gernon 279.
 Herzfeld, E. s. E. Baur 39.
 Hetherington 188.
 — s. Copeman 175.
 Hetzler 201.
 Heubner, Sarvonat, Keiding,
 Christeller 135.
 — u. Orzechuowski 19, 59.
 Heuck s. Lebeuf 177.
 — s. Tagliabue 134.
 — u. Vonkennel 131, 188.
 Heyn 13, 59.
 — Söding 13.
 Hicks s. Cowie 258.
 Hinault s. Leitner 172.
 — s. Tagliabue 134.
 — u. Mollard 125, 181, 185.
 Hindley 65.
 Hobson 17, 59.
 Hoder, F. 194, 195, 287.
 Hoffmann 126, 174, 188.
 Holter 29, 59.
 Holtfreter 17, 59.
 Houillon, Ch. 278, 287.
 Howard 151, 189.
 Hoyle s. Dixon 140, 186.
 Hu 119.
 Huff 309, 323.
 Huffman 21, 42.
 — s. Borsook 21.
 Huhn 189.
 — s. Bourderon 175.
 — s. Goericke 175.
 Iglesias, dem 119.
 Inge, G., A. Lake u. Toumey
 287.
 Issekutz, v. 136.
 — s. Hahn 131.
 — s. Kurosu 135.
 Issekutz s. Schumacher 147.
 — u. Dirner 137, 138, 147,
 189.
 — u. Leinsinger 135, 170, 189.
 — u. Méhes 135, 189.
 Iwanoff 21, 59.
 James 295, 298, 299, 300, 301,
 306, 317, 320, 321, 323.
 — Brumpt, Raffaele, Kikuth
 294, 295.
 — Nicol u. Shute 321, 323.
 — Shute, Boyd u. Kitchen
 308.
 — u. Cicua 299, 306, 307, 310,
 314, 315, 323.
 — u. Schüffner 309.
 — u. Shute 309, 323.
 — u. Yorke 304.
 Jancso 133, 158, 162, 163 189.
 — H. s. N. Jancsó 162.
 — N. u. H. Jancsó 162, 189.
 — s. Feldt 166.
 — s. Króó 151, 189.
 — s. Singer 161, 164.
 — (2) u. Baskin 166.
 — u. Schlossberger 167.
 Janke 16, 59.
 Jaquemaire 270, 287.
 — s. Sauvé 269, 270, 272.
 Jasiński 271, 287.
 Jaumain s. Gratia 269, 272.
 Jausion, H. u. A. Soleil 287.
 Jeanselme u. Burnier 177, 189.
 — Sésary u. Dérot 174.
 Jemma 92, 108, 116, 119.
 Jötten s. Uhlenhuth 139.
 — u. Reploh 140, 189.
 Johnson 21.
 — s. Voegtlin 21, 193.
 Jolly, Lavergne u. Tanguy
 323.
 Jonescu s. Eftimescu 254.
 Jordan, Lloyd D. 8, 59.
 Jorge 119.
 Joung u. Hertig 119.
 Julliard s. Lumière 131, 190.
 Jung Sun, Yav, Chu u. Wu
 119.
 Junker 189.
 — s. Bettmann 126.
 Kabat 38, 60.
 — s. Tiselius 38.
 Kabeshima 203, 287.
 Kaden, M. u. L. Kasjanowa
 287.
 Kahn, B. L. 274, 287.
 Karber u. Zehender 23, 60.
 Karwacki u. Birnacki 137.
 Kasahara u. Uyeshima 203,
 287.
 Kasarnowsky, Selikina, Pow-
 lowa u. Nowgorodsky 199,
 240, 287.
 Kassirsky, J. A. 119.
 Katzenstein u. Knake 19, 60.
 Katzu, S. 287.
 Kauntze u. Symes 323.
 Kazeeff, W. N. 287.
 Keiding s. Heubner 135.
 Keller s. Bagley 268.
 Kelley 60.
 Kendal 44.
 Kessel 210.
 — u. Rose 212, 288.
 Khalil, Bey M. 119, 120.
 Khan 225.
 Khaw, O. 120.
 Khin s. Grabow 178.
 Kiesel 17, 60.
 — Caspersson 17.
 Kihn 189.
 Kikuth s. James 295.
 — s. Regendanz 303.
 King s. Balaban 140.
 Kinoshita s. Otsuka 174.
 Kirschbaum s. Mühlens 295.
 Kister, J. 195, 288.
 Kitchen s. Boyd 308.
 — s. James 308, 309.
 Klauder 149, 189.
 Klieneberger, E. 202, 204, 267,
 288.
 — s. Findley 148, 187.
 Kligler u. Mer 319, 323.
 Kline, G. 200, 288.
 Knake s. Katzenstein 19.
 Knospe 189.
 — u. Werner 178.
 Knowles u. Das Gupta 315,
 316, 323.
 Koch, Behring u. Feldt 137.
 — O. 189.
 — Robert 126, 139.
 — s. Bacmeister 172.
 Kögl 21, 60.
 — u. Erxleben 21, 29, 54, 55,
 60.
 Koizumi s. Gorke 139.
 Kolle u. Ritz 149, 189.
 — u. Schlossberger 139, 153,
 189.
 Kolmer u. Rühle 267, 288.
 Koppenhöfer 133, 189.
 — Leitner 134.
 — s. Orestang 134.
 — s. Siegmund 134.
 Korb 206.
 Korbsch 178, 189.
 Korman s. Blogowestschenski
 22.
 Korschelt 48, 60.
 Korteweg 309, 310, 311, 323.
 — Watermann u. Winkler,
 Prins jr. 134, 189.
 Koschkin s. Braude 244.
 Kotrba s. Singer 158, 164, 192.
 Kotzulla s. Rist 139.
 Krahl s. Clowes 53.
 Krantz 150, 189.

- Krassnoff s. Levaditi 153, 190.
 Kraus u. UMBER 142.
 Krestownikowa 202, 203.
 — u. Gubin 288.
 — u. Petrowa 288.
 Krey s. Grabow 178, 188.
 Krishnan 120, 323.
 — Lal u. Napier 323.
 — Pai u. Bose 120.
 — Smith u. Lal 323.
 Kritschewski 305.
 — u. Rubinstein 323.
 Kritzmann s. Braunstein 29.
 Kr6o s. Feldt 166.
 — u. Jancsó 151, 189.
 — u. Mano 150.
 Krüger, Faber u. Schultz 250, 259, 288.
 Kühn, A. 12, 14, 15, 60.
 — A., W. J. Schmidt, Barigozzi 12.
 Kuenen s. Touw 175.
 — van Raalte, van Breemen u. van der Sleen 191.
 Kuhn, P. H. u. Hans Schmidt 120.
 Kumm s. Coggeshall 316.
 Kunitz u. Northrop 30, 60.
 Kupffer 174, 189.
 Kupper s. Boyd 322.
 Kurosu, Gallinal, Duhamel, Thieulin, v. Issekutz 135.
 Kuroya, Schiemann u. Feldt 147.
 Kutschera-Aichbergen 173, 189.
 — Mayrhofer 173.

 Lachs 178, 189.
 Ladewig s. Ottenstein 19.
 Lahiri 225.
 Lallemand s. Niel 126.
 Lal s. Krishnan 323.
 Lampert, Boyce u. McFetridge 277, 288.
 Landé 174, 189.
 — Frommelt u. Scholz 176.
 — s. Bourderon 175.
 — UMBER u. Rütther 175.
 Lange s. Björn-Hansen 139.
 Langmead s. Borchardt 135.
 Lapointe 268, 288.
 Laqueur 23, 60.
 Larkim 194, 249, 254, 271, 273, 277, 281, 288.
 Laser 44, 60.
 Lattes 50, 60.
 Laurence s. Ellman 175, 187.
 Laveran 68, 75, 91.
 — u. Mesnil 68.
 Lavergue s. Jolly 323.
 Lebeuf, Mollard, Henck, Vonkennel 177.
 — — u. Paugé 189.
 — s. Guédé 174.

 Lebeuf s. Martin 107.
 — s. Schlossmann 125.
 — s. Tagliabue 134.
 — u. Mollard 173, 177, 179, 185.
 Lebinski 179, 190.
 Lee, C. U. u. C. F. Chu 120.
 Legrand s. Niel 126.
 Lehdorff 254, 288.
 Leinati 50, 60.
 Leinzinger s. v. Issekutz 135, 170.
 Leishman 68.
 — u. Donovan 70.
 Leitner 132, 133, 134, 137, 138, 141, 163, 166, 181, 185, 190, 204.
 — Hinault u. Mollard 172.
 — s. Brahn 133.
 — s. Gerlach 134.
 — s. Koppenhöfer 134.
 — s. Oreestang 134.
 — s. Schlossmann 125.
 Lenfeld, J. 120.
 Lentz, Hailer u. Wolf 148, 190.
 Lepinag s. Balozet 279.
 Lépine s. Levaditi 151, 190.
 — u. F. Bilfinger 120.
 Lestoquard u. Donatien 101, 120.
 Leulier u. Tagre-Ficot 133.
 Levaditi 131, 143, 149, 154, 163, 190.
 — Girard u. Nicolau 149, 190.
 — u. Feldt 150.
 — u. Lépine 151, 190.
 — u. Nicolau 190.
 — Vaisman, Krassnoff u. Schoen 153, 190.
 Levit, Z. 288.
 Lévy, Z. 240.
 Lewin 160, 190.
 Lieben 44, 60.
 — s. Fürth 44.
 — u. Getreuer 44, 60.
 Liengme, A. 288.
 Linčesvka, M. 200, 288.
 Linderstrom-Lang u. Strain 23.
 Lingelsheim v. 142.
 Lipmann 44, 60.
 Lippelt, H. 239, 261, 288.
 Lipschitz 51, 60.
 Lisjanskaja s. Ssinzky 241.
 Loeb s. Fleisher 160, 187.
 Löffler 179, 190.
 Löhe s. Neuberg 160.
 — u. Rosenfeld 178, 190.
 Lomholt 132.
 London, J. 288.
 Loniceros s. Johannes Cuba 174.
 Lonicerus s. Johannes Cuba 126.
 Lorando u. Soteriades 304, 323.

 Loring s. Stanley 31.
 Lourie 323.
 — s. Manwell 321.
 Low 106, 120.
 — s. Manson 101.
 Lowe 306, 323.
 Luck, J. M. 2, 3, 60.
 Lullus Reymundus 126.
 Lumière u. Julliard 131, 190.
 — u. Perrin 128.
 Luone 66.
 Lutrano 120.
 Luttenberger 177, 190.
 Lynch, C. J. 60.
 — u. Slye 54.

 MacCallum s. Findley 148, 187.
 Macciotta 120.
 Macfie s. Yorke 306, 321.
 Machado s. Vianna 107.
 Mackenzie s. Findley 148, 187.
 MacNeal, W. J. 207, 219, 257, 263, 265, 266, 288.
 — s. Applebaum 197, 200.
 — Frisbee u. Applebaum 289.
 — u. Slavkin 289.
 — McRae u. Colmers 289.
 Madsen s. Hansborg 134.
 — u. Mørch 139.
 Maganotti s. Tarantino 51.
 Mager s. Felix 2.
 Magnus Albertus 126.
 Maison s. Bruynoghe 199.
 Majid s. Afridi 320.
 Malamos 73, 75, 89, 91, 94, 104, 107, 109, 113, 120, 124, 296, 313, 315, 317, 323.
 — s. Mayer 77.
 — s. Nauck 315.
 — u. Nauck 315.
 Malone 220.
 Mandrot, de s. Cherbulier 3.
 Mangold s. Spemann 17.
 Mano s. Kr6o 151, 189.
 Manoussakis, C. 205, 289.
 Manson 68.
 — u. Low 101.
 — u. Umio 83.
 Manteufel 194, 289.
 Manwell 317.
 — u. Lourie 321.
 Marchand 68.
 Marchesi 120.
 Marcuse 248, 289.
 Mark s. Meyer 2.
 Marmier u. Gryser 281.
 — L. u. Grysez 289.
 Marrack 10, 60.
 — s. Haurowitz 37.
 Marsh s. Simpson 160.
 Martenstein 173, 190.
 Martin u. Lebeuf 107.
 Maschmann und Helmert 23, 25, 60.

- Maslakowetz u. Kasarnowsky 199, **289**.
 Mason 276, **289**.
 Mathewossjan **120**.
 Mathews s. Boyd **322**.
 Maver, E. M., S. M. Johnson u. C. Voegtlin **61**.
 — s. Voegtlin 21, **61**.
 Mayer 77, **120**, 139, 190.
 — Ruete u. v. Poor 126.
 — u. Malcamos 77, **121**.
 — u. Nauck **121**.
 — u. Ray **121**.
 — u. Werner 99.
 Mayerhofer **190**.
 Mayrhofer s. Kutschera-Aichbergen 173.
 Mayr s. Pozzi 25.
 McCay 210, 211, **289**.
 McClure **121**.
 McCluskey u. Eichelberger 132, **190**.
 McCombia Joung 66, 67.
 McFarlane 4, **58**.
 McFetridge 277.
 McKie 210.
 McKinley, E. B. 212, **289**.
 McSlwain 21, **61**.
 Méhes s. v. Issekutz 135, **189**.
 Meleney 198.
 Mellanby 50, **61**.
 Melnik 214.
 — Chostowitsch u. Mitelmann 214, 216, 218, **289**.
 — s. Butschko 244, 245.
 Menk **190**.
 — Schlossberger u. Fischl 151.
 — s. Feldt 130.
 — s. Schlossberger 153, 159, **192**.
 — u. Schlossberger 159.
 Menon, Annamalai u. Krishnaswami **121**.
 Mer s. Kligler 319.
 Mesnil s. Leweran 68.
 Metelkin **121**.
 Metzger 219, **289**.
 Meyer u. Mark 2, **61**.
 Michajlow s. Suknew 215.
 Milam u. Coggeshall 314, **323**.
 Mirsky 14, **61**.
 — u. Pauling 55, **61**.
 Mitchell u. Hamilton 25, **61**.
 Mitchill 126.
 Mitelmann s. Melnik 214, 216, 218.
 Mittasch 169, **190**.
 Mochkovski 308.
 Möllendorff, v. 53, **61**.
 Mollard s. Hinault 125, 181, **185**.
 — s. Lebeuf 173, 177, 179, **185**, **189**.
 — s. Leitner 172.
 — s. Schlossmann 125.
 Mollaret s. Fournier 149, 177, **188**.
 Møllgaard 137, 139, 140, 183, **190**.
 — s. Borchardt 135.
 Moltke, O. 256, **289**.
 Montagna u. Rimoldi 179, **190**.
 Moragas **121**.
 — u. Gracia **121**.
 Moraks-Gonzalez **121**.
 Mzrch s. Hansborg 134.
 — s. Madson 139.
 Morison s. Asheshov 212.
 — u. Choudhury 224, **289**.
 — u. Vardon **289**.
 — J. 223, 229, 230, **289**.
 — Rice u. Choudhury 225.
 — — — u. Haythornthwaite **289**.
 Moriyama, H. **61**.
 — u. Ohashi 35, 38, **61**.
 Morpurgo 48, **61**.
 Morrison u. Gardner 263, **289**.
 Morton 210.
 Mosna 310, 314, **323**.
 Mo Ten Sei 87, **121**.
 Mothes 44, **61**.
 Muckenfuss, R. 206, **289**.
 — u. Korb **289**.
 Mühlens 69, 100, **121**, 300.
 — Weygandt u. Kirschbaum 295, **323**.
 Müller s. Oravec 177.
 Mündel **190**.
 Muir s. Manson 83.
 — s. Otsuka 174.
 Mukherjee s. Chopra 304, **322**.
 Mulligan s. Sinton 316.
 — s. Taliaferro 303.
 — u. Sinton 315, **323**.
 Munter, H. 208, **289**.
 — u. C. Boehnheim 252, **289**.
 — s. Otto 195, 199, 200.
 Mutsaers, W. 197, 198, 200, **289**.
 Mystkowski 25, **61**.
 Naab, J. P. **121**.
 Naidu u. Ovari 231, 235, 236, **290**.
 Nájera, Angulo **121**.
 Napier 67, 75, 85, 88, 91, 93, 103, **121**.
 — s. Krishnan **323**.
 — u. Sinton 77.
 Nattan-Larrier 71, 97, 103, 104, **121**.
 — — u. Mlle Dufour **121**.
 — — u. Grimard **121**.
 — — u. Richard **121**.
 — — Grimard u. Richard **122**.
 — — Nongués, Grimard u. Richard **122**.
 Nauck 321.
 Nauck s. Malamos 315.
 — u. Malamos 315, **323**.
 Naumann 178, **191**.
 Nebenführer s. Oravec 177.
 Needham, D. M. s. J. Needham 17.
 — J. 14, 17, 19, 46, **61**.
 — Waddington u. D. M. Needham 17, **61**.
 Nègre s. Deist 139.
 Nerb s. Wehrbein 260.
 Neuber 179, **191**.
 Neuberger, Caspari u. Löhe 160, **191**.
 Neufeld u. Collier 145, **191**.
 Neumann **122**, 298, 304, **323**.
 — s. Schilling 319.
 Nicolle 68, 70, 72, 107, **122**.
 Nicol s. James 321.
 Nicolau s. Levaditi 149, 190.
 Niel, Lallemand, Legrand u. Cullerier 126.
 Niemann s. M. Bergmann 5, 26.
 Nilsen u. Harklins 24, **61**.
 Nöller 82.
 Northrop s. Herriott 30.
 — s. Kunitz 30.
 Nungester u. Watrous 203, **290**.
 Nuttall 304.
 Nyberg 257, **290**.
 O'Connor, M. **290**.
 D'Oelsnitz 86, **122**.
 Oelze, Schiemann u. Feldt 147.
 Oesterlin 169, **191**.
 Ohashi s. Moriyama 35.
 Okkels s. Schulemann 133.
 Olmer, J. **122**.
 — D. u. J. Olmer **122**.
 Ondovilla s. Gimeno 99.
 Opitz s. Ritz 139.
 Oppenheimer, C. 28, **61**.
 Oravec, Fülöp, Nebenführer, Blasi, Müller u. Gitmuld 177.
 Orbaneja s. Wiedmann 178.
 Oreestang, Koppenhöfer u. Leitner 134.
 Orestano **191**.
 — s. Uhlenhuth 139.
 Orzechowski s. Heubner 19.
 Otsuka, Amies, Sulk, Aubin, Cochran, Muir, Alfred, Hashimoto u. Kinoshita 174.
 Ottenstein, B. u. Ladewig 19, **61**.
 Otto 178, **290**.
 — u. Munter 195, 199, 208, **290**.
 — u. Tschan Tsching **191**.
 — u. Winkler **290**.

- Pacetto, G. 274, **290**.
 Paldrock 174.
 — Eubanas u. de Vera 174.
 Panayotaton 108.
 Paneth s. Guédé 174.
 Pap, v. 175, **191**.
 — s. Umber 176.
 Papantonakis **122**.
 Paracelsus 126, 174.
 Parrot **122**.
 — u. Catanei **323**.
 Parr u. Shipton 175, **191**.
 Pasricha, de Monte u. O'Flynn
 226, **290**.
 Patterson u. Albee 197, **290**.
 — s. Applebaum 197.
 Pauget s. Lebeuf **189**.
 Pauling 7.
 — s. Mirsky 55.
 Pawlowski 70, **122**.
 Pedersen 37.
 Pekánovich s. Bettmann 126.
 Pelouze u. Schofield 278, 279,
290.
 Pemberton **191**.
 — s. Copeman 175.
 Peragallo u. Scuti 245, **290**.
 Perrin s. Lumière 128.
 Pertierra s. Bernhard 179.
 Pesch, K. L. u. Raentsch 194.
 Peters, R. A. **61**.
 Petey s. Policard 133, **191**.
 Petrova, V. 255, **290**.
 Peyre s. Blum 272.
 — u. Gougerot 269.
 Pfeiffer, G. 18, **61**.
 Pflomm **191**.
 — u. Hellmann 179.
 Phinos **122**.
 Pianese 68.
 Pichat s. Courmont 137, 138,
 141, 166, **186**.
 — s. Gardère 141, 162, **188**.
 Picon 131, **191**.
 Piemonte 51, **61**.
 Pigony **122**.
 Pikkarainen, J. 250, 260, **290**.
 Pillokat **191**.
 — u. Schmidt 179.
 Pina de Rubies 133, **191**.
 Pirie 32.
 — s. Bawden 33.
 Pistoni 299, **323**.
 Pitcairne 126.
 Pittaluga **122**.
 Plinius 126.
 Pockels, W. 253, **290**.
 Polettini 18, **61**.
 Policard, Dufourt, Anstett u.
 Petey 133, **191**.
 Pons 234, 236, **290**.
 Pøor, v. **191**.
 — v. s. Mayer 126.
 Popesco s. Combiesco 278.
 Pozerski 201.
 Pozzi 21, 23, 52, **61**.
 Pozzi, Borger u. Mayr 25.
 — s. Rondoni 24.
 Pran Kumar Guha 85, 109,
122.
 Preisz, H. v. **290**.
 Prigge 140, **191**.
 Pringault 72.
 Prüsener s. Gerlach 133, **188**.
 Purr 23.
 Quérangel des Esserts 214,
290.
 Raalte, van, s. Kuenen **191**.
 — s. Touw 175.
 Raentsch, F., s. Pesch.
 Raffaele 296, **323**.
 — s. James 295.
 — s. Schilling 296.
 Rajewsky 41, **61**.
 Raiga 198, 272, 277, **290**.
 Raja, K. G. K. E. 221.
 Rakieten, Zalken u. Rakieten
 199, **290**.
 Ray 104, **122**.
 Raynal, J. **290**.
 — u. P. Le Gac **122**.
 Razemon, P. 205, **291**.
 Récamier u. Sobieski 265, **291**.
 Regendanz u. Kikuth 303, **323**.
 Reiss, P. **62**.
 Reiter 301.
 Repler s. Jötten 140, **189**.
 Rice, Th. B. 273, **291**.
 — s. Morison 225.
 — Th. B. u. Harbey **291**.
 Riding 200, 201, 204, 208, 209.
 Rignani s. Fochi 165, **188**.
 Riml **191**.
 — Fehlow 175
 — s. Forestier 176.
 Rimoldi s. Montagna 179, **190**.
 Rist, Rolland, Opitz Kotzulla
 u. Wätjen 139.
 Ritz s. Kolle 149, **189**.
 Rivas Cabélló s. Wiedmann
 178.
 Rivera **123**.
 — -Brandes **123**.
 Robertson, R. C. 212, **291**.
 Robic 235, **290**.
 Rodhain u. v. d. Berghe **324**.
 Roehl 317.
 Roffo 17, 18, **62**.
 — s. Borst 17.
 — u. Correa 18, **62**.
 Rogers 66, 67, 68.
 Rohmer u. Berg 254, **290**.
 Rolland s. Rist 139.
 Rondoni, P. 1, 21, 54, **62**.
 — u. Rozzi 23, 24, **62**.
 Rose 210.
 — s. Kessel 212.
 Rosenfeld s. Löhe 178, **190**.
 Rosenheim 38, **62**.
 Rosenthal 196, 198, **290**.
 — de Witt 137.
 Ross 67.
 — s. Bergmann 24, 26.
 Rossi **123**.
 Rother **191**.
 — Fehlow, v. Balden-Jacob
 175.
 Rothermundt u. Wichmann
 152, **191**.
 Roure s. Violle 240.
 Rozeboom u. Shah 317, **324**.
 Rubinstein s. Kritschewski
323.
 Rubio u. P. Herrero **123**.
 Ruckovsky 214, **291**.
 Ruete **191**.
 — s. Mayer 126.
 Ruge 13, **62**, **116**, 302.
 Rühle s. Kolmer 267.
 Runnström 45, **62**.
 Russel **291**, 319, **324**.
 Russu u. Sighet 164, **191**.
 Ruthard s. Gerlach 133, **188**.
 Rütther s. Landé 175.
 — s. Umber 175, 176, **193**.
 Rutschko u. Melnik 244, 245.
 Sabin, F. 38.
 — s. Gelerié 144, **188**.
 Sala-Ginabreda **123**.
 Sanarelli 55.
 Sanctis-Monaldi, de 308, 312,
324.
 Sanfelice 31, **62**.
 Sangiorgi **123**.
 Sanz y Benitez 273, **291**.
 Sartorius **291**.
 Sarvonat s. Heubner 135.
 Sato s. Calmette 139.
 Sauvé 276, **291**.
 — s. Brulé 265.
 — u. Jaquemaire 269, 270,
 272, **291**.
 Savagnone **123**.
 Scalfi 219, **291**.
 Schäfer s. Feldt 166, **187**.
 Schamberg, Harkins u. Brown
 140, **191**.
 — s. Hassenpflug 173.
 — u. Wright **191**.
 Schedtler 172, **191**.
 Scheidegger 201, **291**.
 Schiavo, E. **291**.
 Schiemann s. Feldt 187.
 — s. Kuroya 147.
 — s. Oelze 147.
 — u. Feldt 142, 143, 147, 148,
 174, **191**.
 Schilling 123, 169, **192**.
 — Claus 294, 297, 301, **324**.
 — u. Neumann 319, **324**.
 — u. Raffaele 296.
 Schimrigk 178, **192**.

- Schlesinger, M. 199, **291**.
 Schless, R. A. 267, **291**.
 Schlossberger 153, 163, **185**,
192.
 — Feldt, Siegmund 140.
 — u. Bär 164.
 — u. Fischl 159.
 — — u. Collier 130.
 — u. Menk 153, 159.
 — s. Feldt 125, 130, 154.
 — s. Jancsó 167.
 — s. Kolle 139, 153, **189**.
 — s. Menk 151, 159.
 — s. Singer 161.
 Schlossmann 136, **185**.
 — Leitner, Lebeuf u. Mollard
 125.
 Schlumm, E. u. R. A. Covke
 277, **291**.
 Schmidt 18, **62**, **123**, **192**.
 — W. J. 6, 8, 11, 12, 15, **62**.
 — u. Guareschi 15.
 — Labaume u. Fonrobert
 279, **291**.
 — s. Euler 18.
 — s. Kühn 12.
 — s. Pilloket 179.
 Schnaudigel 174, **192**.
 Schneider 143, 144, 147, **192**.
 — s. Schumacher 147.
 Schnitzer **192**.
 Schoeller s. Feldt 128, 153.
 Schofield s. Pelouze 278, 279.
 Scholz s. Frommelt 176, **188**.
 — s. Landé 176.
 — s. Umber 175.
 Schoen s. Levaditi 153, **190**.
 Schott s. Feldt 143, 166, 187.
 Schreiber u. Villinger 135, **192**.
 Schretzenmayr **123**.
 Schröder 131, 165, 173, **192**.
 Schüffner 319.
 — Korteweg u. Swellengrebel
324.
 — Swellengrebel, Annecke u.
 de Meillon **324**.
 — s. James 309.
 Schütt, Richard 64.
 Schulemann, Voigt, Henriques
 u. Okkels 133.
 Schultz, W. 194, **291**.
 — u. Caspersson 15, **62**.
 — s. Krüger 250, 259.
 Schumacher, Schneider, v. Is-
 sekutz u. Dirner 147.
 Schwab s. Aberhalden 25.
 Schwartz s. Bieling 168.
 Schwetz **123**, 318, 319, **324**.
 Scott-Moncrieff, Rose 13, **62**.
 Scuti s. Peragallo 245.
 Secher 183, **192**.
 — Faber 175.
 Seidlmayer, H. 216, 217, **291**.
 Seiffert, G. **192**, **291**.
 — W. 221, 222, 223, 227, 237,
291.
 Seiffert, G. s. Uhlenhuth 161.
 Sergeant 299, 300, **324**.
 — Sergeant u. Catanei **324**.
 — Edm. Et. Sergeant, L. Par-
 rot, Donatien u. Lesto-
 quard **123**.
 — Taliaferro 317.
 Sertig, V. **292**.
 Severi **292**.
 Sézary s. Jeanselme 174.
 Shah s. Rozeboom 317.
 Shear **62**.
 Shipton s. Parr 175, **191**.
 Shitate, Y. **292**.
 Shortt, H. E. **123**.
 — Barrand u. Craighead **123**.
 — Campbell u. Lal Chirauji
123.
 — Craighead, Smith u. Swa-
 minath **123**, **124**.
 — D'Silva u. Swaminath **124**.
 — u. Swaminath **123**.
 Shute **324**.
 — s. James 308, 309, 321.
 Sighet s. Russu 164, **191**.
 Siegmund 141, 165, 166, **192**.
 — s. Schlossberger 140.
 — s. Uhlenhuth 161.
 — u. Koppenhöfer 134.
 Silva-Lafrentz 45, **62**.
 Simeons 321, **324**.
 Simion, S. 215, **292**.
 Simpson u. Marsh 160.
 Singer 158, 159, 168, **187**, **192**.
 — u. Fischl **192**.
 — — Kotrba u. Jancsó 164.
 — Jancós, Schlossberger,
 Fischl, Domagk 161.
 — Kotrba u. Fischl 158, **192**.
 — s. Fischl 158.
 — u. Fischl 163.
 Sinton **124**, 316, 321, **324**.
 — s. Mulligan 315.
 — s. Napier 77.
 — u. Harbagwan **324**.
 — u. Mulligan 316, **324**.
 Skwirski, Ssinzky u. Lisjans-
 kaja 241, **292**.
 Sleen, van der s. Kuenen **191**,
192.
 — s. Touw 175.
 Slot **192**.
 — Bach, Hartfall, Garland u.
 Goldie 175.
 Slye **62**.
 — s. Lynch 54.
 Slyke van 31.
 Smirnow u. Goldin 203, **292**.
 — Nemolowskaja u. Larinowa
292.
 Smith **124**, 243.
 — G. H. **292**.
 — J. **292**.
 — Muckerjee und Halder 124.
 — s. Krishnan **323**.
 Snyder 175, **192**.
 Sobhy **192**.
 Sobieski s. Récamier 265.
 Söding 13, **62**.
 — s. Heyn 13.
 Sörensen 2, 4, 5, **63**.
 Soffiew, M. S. u. F. S. Schew-
 tschenko **124**.
 Soresina 45, **63**.
 Sorinson 179, **192**.
 Soteriades s. Lorando 304.
 Sotiriades **324**.
 Sonnenschein, C. 205, 215,
 218, 238, 239, 240, 245,
 246, 260, **292**.
 — u. Frisch 282.
 — u. F. E. Koch **292**.
 Souchard, L. 224, 225, **292**.
 Spallanzani 35.
 Spemann u. Mangold 17, **63**.
 Spence, R. C. u. McKinley
 212, **292**.
 Speplar 275.
 Spiess u. Feldt 126, 127, 137
 174, **192**.
 Spirito, A. **63**.
 Ssinzky s. Skwirski 241.
 Stanley, W. M. 31, 36, **63**.
 — u. Loring 31, 32, 34, 35, **63**.
 Steiner s. Grabow 178.
 — u. Fischl 151, **192**.
 Steinfeld 178, **193**.
 Steinmann, J. 277, **292**.
 Stenström u. Gripwall 176,
193.
 Stoel, G. **292**.
 Störning s. Umber 176, **193**.
 Stötter s. Umber 176, **193**.
 Stout, B. F. 264, 267, 276, **292**.
 Strain u. Linderstrom-Lang
 23, **63**.
 Stratman Thomas s. Boyd
 296, 320.
 Sudan **124**.
 Suknew, UliSSko u. Michajlow
 215, **292**.
 Sulk s. Otsuka 174.
 Sumyoschi, Y. 204, **292**.
 Suner **124**.
 Suzuki, T. 211, **292**.
 Swedberg 2, 3, 4, **63**.
 Swellengrebel u. de Buck 309,
324.
 Symes s. Kauntze **323**.
 Taddel, A. **292**.
 Tagliabue 132.
 — Lebeuf, Hinault, Heuck u.
 Vonkennel 134.
 Takenaka 137.
 Taliaferro 304, **324**.
 — s. Cannon 317.
 — s. Sergeant 317.
 — s. Thomson 303.
 — u. Mulligan 303, **324**.
 Tanguy s. Jolly **323**.
 Tansini 50, **63**.

- Tartaglia 124.
 Tarantino u. Manganotti 51, 63.
 Tate s. Bishop 318.
 — u. Vincent 309, 324.
 Tavernier, L. 268, 292.
 Taylor 209, 210, 224.
 — Greval u. Thant 224, 292.
 — s. Asheshov 212.
 Tayre-Ficot u. Leulier 133.
 Tegner s. Copeman 175, 186.
 Thant 209.
 — s. Taylor 224.
 Theodor 124.
 — s. Adler 77.
 Thibairenq, H. 278, 292.
 Thienlin s. Duhamel 148, 166, 187.
 — s. Kurosu 135.
 Thimann 13, 63.
 — u. Bonner 13, 63.
 Thomas-Stanton 124.
 Thomson 304, 306, 308, 309, 324.
 — Taliaferro 303.
 Thorpe s. Bishop 318.
 Thunberg-Ahlgren 51.
 Timm 135, 193.
 Tischus, A. 63.
 Tiselius u. Kabat 38, 63.
 Toda 152, 193.
 Töppich s. Gorke 139.
 Toporkov 298, 303, 324.
 Tournier 319, 324.
 Touw 193.
 — van Breemen, van der Sléen, van Raalte, Kuenen 175.
 Town u. Frisbee 278, 292.
 Trenk 177, 193.
 Tretjak 218.
 Triboulett s. Calmette 139.
 Truffi 149, 193.
 Tschan Tsching s. Otto 191.
 Tschopp 193.
 — Fronius 175.
 Twining 65.
 Twort 195.
 Tzetzsu s. Combiesco 278.
 Uhlenhuth, Feldt, Seiffert u. Siegmund 161.
 — Jötten, Bürgers u. Orestano 139.
 Uliassko s. Suknew 215.
 Unger 175, 183.
 — von Bergmann 176.
 — von Pap, Happel 176.
 — Rütter, Frommelt u. Scholz 175.
 — Störriug u. Stötter 176, 193.
 — u. Rütter 176, 193.
 — s. Kraus 142.
 — s. Landé 175.
 Unger-Laissle s. Gleinitz 139.
 — s. Weichardt 135, 193.
 Ury s. Dubois 186.
 Vaccaro, H. u. M. Pérez 293.
 Vail, S. u. G. L. Morton 210, 293.
 Vaisman 143, 146, 154, 163, 193.
 — s. Levaditi 153, 190.
 Vara-Lopez s. Feldt 135.
 Vardon 223.
 Velu, H. E., Eyraud u. Petitdidier 124.
 Vera, de u. Paldrock 174.
 Verhoog s. Collier 140, 143, 144, 146, 148, 154, 159, 160, 163, 164, 186.
 Verzani 25, 63.
 Vianna u. Machado 107.
 Vickery 4.
 Villanova, Arnaldus von 126.
 Villazon, N. M. 230, 293.
 Villingen s. Schreiber 135, 192.
 Vincent s. Tate 309.
 Violle u. Boure 240, 293.
 Voegtlin 21, 22, 53, 167.
 — Johnson u. Dyer 193.
 — Maver u. Johnson 21, 63.
 — u. Maver 23.
 Vogelaar u. Erlichman 24, 63.
 Vogt 176, 193.
 Voigt s. Schulemann 133.
 Vonkennel 193.
 — s. Bourderøn 175.
 — s. Heuck 131, 188.
 — s. Lebeuf 177.
 — s. Tagliabue 134.
 Voss, J. A. 256, 259, 293.
 Waddington 17.
 — s. J. Needham.
 Waeser 176, 193.
 Wätjen s. Rist 139.
 Wagener 104.
 Wagner 153, 167, 193.
 — Jauregg 168, 193, 294.
 Walbum 161, 162, 193.
 Waldschmidt-Leitz u. Purr 21, 23, 63.
 Walker, J. E. 247, 248, 293.
 Warburg 43, 45, 63, 166, 193.
 Warren u. Coggeshall 307.
 Warstadt 130, 193.
 — s. Collier 154, 186.
 Watanabe s. Calmette 139.
 Waterman 18, 63.
 Watermann s. Korteweg 134, 189.
 Watrous 203.
 Watson 296.
 Wehrbein 250, 293.
 — u. Nerb 260, 293.
 Weichardt 136, 167, 168, 170, 193.
 — u. Unger 135, 193.
 Weiler s. Brahn 133, 185.
 — s. Döllken 133.
 Weiler s. Henius 132, 134.
 Weiss 198.
 Wendt, Joh. 126.
 Wenyon 75, 124.
 Werner 193.
 — s. Knospe 178.
 — s. Mayer 99.
 Werthemann, A. 203, 293.
 Weyer 317, 324.
 Weygandt s. Mühlens 295.
 Whitaker 46, 63.
 White 139.
 Wichmann 139, 193.
 — s. Rothermundt 152, 191.
 Wickoff s. Beard 31.
 Wiedmann, Gohrbandt, Orbaneja u. Rivas Cabélló 178.
 Wilson 296, 324.
 — Bagster 324.
 — u. Marg. Wilson 324.
 Winkler 200.
 — Prins jr. s. Korteweg 134, 189.
 Witebsky 63.
 Witt, de 131, 137, 139.
 — Rosenthal 137.
 — s. Feldt 138.
 Wohlfeil 163, 193.
 Wolf s. Lentz 148, 190.
 Wolff, L. H. 195, 293.
 Wollmann, E. u. E. Wollman 293.
 Wood 210.
 Wright s. Hassenpflug 173.
 — s. Schamberg 191.
 Wrinch 8, 63.
 Wurmser 44, 63.
 Yen A. Ch. u. H. L. Chung 124.
 Yorke s. James 304.
 — u. Macfie 306, 321, 324.
 Young 124.
 Zaytzeff 198, 248.
 — Jern, Harvey u. Meloney 293.
 — — u. Meloney 293.
 Zdansky, E. 194, 221, 250, 251, 254, 256, 257, 293.
 Zehender s. Karber 23.
 Zeise 193.
 Zerwas s. Bergmann 26.
 Zial u. C. E. Forkner 124.
 Ziegler u. Dörle 135, 193.
 Ziemann 303, 319.
 Zimmer 175.
 Zironi, A. 63.
 Zoeller, Chr. u. Manoussakis 293.
 Zöllner 205.
 Zozaya 124.
 Zweibaum u. Szejnman 63.

Sachverzeichnis.

- „A 37“: 142, 151, 153.
Abwasser, Bakteriophagen aus dem 269.
Abwehrfermente 165.
Acetylkrysolgan 153.
Adenin 16.
Adenopathie 86.
Äthylapochinin 145.
Affenmalaria 316.
Affenpoliomyelitis 160.
Agglutinine 165, 167.
Agranulocytose 182.
Aktinomykose 179.
Allergische Reaktionen **302**.
Allergisierende Faktoren **305**.
Allergisierung bei Vögeln **317**.
— experimentelle **310**.
Allochrysin 128, 131, 135, 138, 141, 151, 153.
Alloxasin 16.
Alt tuberkulin 141.
Aminosäure 20.
Anaemia lenta 176.
Anämie, myelophthisische 87.
— perniziöse 107.
Angiolupoid 173.
Ankylostomiasis 68.
Anlagetheorie 4.
Anophelen 308.
Anthrax 272.
Anti-Bakteriophagenserum 199.
Antibakteriophage **198**.
Anti-FLEXNER-Bakteriophagen 203.
Antimonyltartrat 108.
Anti-SHIGA-Bakteriophagen 203.
Antistaphylophagen 199.
Antistreptophagen 199.
Antitoxine 165.
Antivirus von BESREDKA 281.
Arginin 4.
Argininspaltung 29.
Arthritis deformans 175.
Aschenbilder 15.
Ascitesflüssigkeit 201.
Assamepidemie 66.
Asthma 179.
Atmungssteigerung 44.
Aurocantan 127, 137, 139.
Auro-Detoxin 129, 130, 135, 140, 143, 144, 145, 146, 155, 160, 184.
Aurodibenzylmerkaptid 128.
Auroisoamylmerkaptid 128.
Aurophos 127, 151.
Auroprotasin 127, 135.
Aurorhodanid 137.
Aurothiomethylglyoxalin-carbonsäure 140.
Aurum potabile 126.
— solubile 126.
Autokatalyse 30, 31.
Autolyseferment 21.
Auxin 13.
Avenatest 13.
Bacillenruhr **207**, 213.
Bacillus anthracis 198.
— mallei 49.
— subtilis 198.
Bacte-dysenterie-phage 217.
— -intesti-phage 217.
Bakteriophage **207**.
— in der Stomatologie 277.
Bakteriophagen im Organismus, Verweildauer **202**.
— polyvalente 272.
Bakteriophagenbehandlung 210, 216, 231.
Bakteriophagenbouillon 205.
Bakteriophagentherapie **194**, 275.
Bakteriophagenwirkung 205.
— im Körper **196**.
Bakteriotropine 165.
BANG-Infektion 179.
BANTISCHE Krankheit 107.
BECHTEREWSCHKE Krankheit 175.
Bilirubinprobe 85.
Biotropismus 183.
Blastocoel 19.
Blepharoplast 70.
Blutestadium der Leishmaniosen 84.
Blutimpftertiana 311.
Bornainfektion 159.
— des Kaninchens 160.
Bromelin 21, 26, 27.
Bubo, klimatischer 178.
Bubonenpest 236.
BURDWAN-Fieber 65.
Butylphosphin 154.
Calciumpräparate 183.
Camphodithiocarbonsäure 129.
Cancrum oris 86.
Carcinom 159.
Carotin 18.
Cerebrospinalflüssigkeit 201.
CHAGASSCHE Leishmaniose 65.
Chemotherapie 136.
Chemotrypsin 30.
Cholera **220**.
Cholera bacillus 148.
Cholera bakteriophagen 223.
Cholera epidemie 225.
Cholera phagen 221.
Cholera prophylaxe 229.
Cholesterin 18.
Chopra-Test 103.
Chorea minor 176.
Chritidien 74.
Chromomere 15.
Chromosom 16.
Chromosomenabspaltung 53.
Chromosomenprotein 12.
Chrysalbine 141.
Chrysiasis 182.
Clonorchiasis 178.
Clupein 2.
Co-Dehydrase 16.
Colicystitis 252.
Coliinfektionen mit Bakteriophagen, Behandlung **247**.
Coliphagen 197.
Colipyelonephritis 255.
Colitis 219.
— ulcerosa haemorrhagica 241.
Co-Zymase 16.
Cricetulus griseus 77.
Crisalbine 127, 133.
Ctenocephali 74.
Cyclole 8.
Cycloltheorie 8.
Cystein 23, 157.
— -Kathepsinproteolyse 23.
Cystin 157.
Cystopyelitis 260.
— chronische 250.
Cytoplasma 54.
Dauerausscheider, Entkeimung von **237**.
Denaturase 36.
Denaturierungsvorgänge, Übertragbarkeit der **38**.
Dermotropismus 102.
Desaggregation 3.
Detoxin 183.

- Deutsche Bakteriophagen-Gesellschaft 253.
 D'HERELLE'sche Phänomen 221.
 Diäthylenthioharnstoff — Goldchlorid 140.
 Diagnose der Kala-Azar 98.
 Diazoprobe 88.
 Differentialdiagnose der Leishmaniosen 105.
 Dinitrobenzolmethode 51.
 Dioxyvaleriansäure 21.
 Diphtheriebacillus 148.
 Dipolinduktion 37.
 Distortion 19.
 Doppelsalze, organische 127.
 Dum-Dum-Fieber 68.
 Durchdringungsstruktur 5.
 Dysenterie 209.
 — ulceröse 219.
 Dysenterie-Cholera-Bakteriophagen 225.
 Dysenterieepidemie 214.
 Dysenteriephagen 197.

 Effectus contrarius 152, 162.
 Eieralbumin 39.
 Eigenbakteriophagen 238.
 Eiweiß-Moleküluntereinheit 3.
 Ektasie, intestinale 219.
 Encephalangelitis 178.
 Endokarditiden 176.
 Endopeptidase 26.
 Endstadium der Leishmaniosen 89.
 Ens malignitatis 53.
 Entdifferenzierung, chemische 52.
 Enteritis, chronische 219.
 Enterocolitis 219.
 Enterophagos 219, 220.
 Enzym 30.
 Ephestia 12.
 Epidemiologie und Immunität 318.
 — der Leishmaniosen 65.
 Epistaxis 89.
 Epithelioma contagiosum 31.
 Erythema exsudativum multiforme 176.
 — nodosum 176.
 Erythrodermie 182.
 Euchromatin 14.
 Eutrichomastix colubrorum 17.
 Evokator 17.
 Exogruppe 37.
 Exopeptidase 26.

 Faserprotein 5.
 Febris undulans 179.
 FEULGEN'sche Reaktion 15.
 Fibroblastenwucherung 19.
 Fibrocyten 165.

 Filopodien 6.
 Flavin 16.
 Flöhe 74.
 Folien 8.
 Foraminiferen 6.
 Formol-Gel-Probe 90.
 — — -Test 103.
 — -Stibosan-Reaktion 103.
 Furunkulose 274.

 Gastrulastadium 48.
 GAUCHER'sche Krankheit 107.
 Gehirnprotein 4.
 Gelbfieber 69.
 Gelbfiebertivirus 32.
 Gelenkrheumatismus, chronischer 174.
 Gen 12.
 Generatio spontanea 35.
 Genomveränderung 54.
 Germanin 159.
 Gewebsschnitt 49.
 Gialume 34.
 Gitterstruktur 9.
 Globulin 11, 37, 42.
 Globulinmolekül 37.
 Globulin-Präcipitationstest 102.
 Glucose 183.
 Glutaminsäure 29, 55.
 Glutathion 23.
 Glykolyse, aerobe 43, 50.
 Gold, Nebenwirkungen des 181.
 — pharmakologische Eigenschaften des 131.
 Goldäthylmerkaptid 128.
 Goldchlorid 145, 147, 149.
 Goldcyanid 127, 131, 139.
 Gold-Diasporal 127, 135.
 Gold-Dibutylthiosulfoharnstoff 154.
 Goldgrippe 182.
 Goldhexamethylentetraminverbindungen 145.
 Gold-Heyden 127, 135.
 Goldkaliumbromid 127.
 Goldkaliumchlorid 127.
 Goldkaliumcyanid 130, 170, 174.
 Goldkeratinat 143, 144, 146, 155, 184.
 Goldnatriumchlorid 127, 137, 139, 147, 157.
 Goldnatriumthiosulfat 127, 130, 131, 132, 154.
 Goldphänomen 159.
 Goldpräparate 127.
 Gold-Schwefelbindung 156.
 Gold-Serumbehandlung 145.
 Goldsulfid 131, 134.
 Goldtherapie 172, 184.
 — der Syphilis 177.
 Goldthioäpfelsäure 129.
 Goldthioglyucose 128.

 Goldthiomethantrisulfonsäure 129.
 Goldthiosalicylsäure 127.
 Goldtherapie, moderne 125.
 Goldthioverbindungen, organische 127, 131, 133.
 Goldtricyanid 127, 137.
 Goldverbindungen 127.
 Gonokokkenkultur 279.
 Gonophag 279.
 Gonorrhöe 278.
 Guajacol 154.

 Hämatemesis 89.
 Hämaturie 89.
 Hämocyanin 4, 32, 33.
 Hämoproteus 317.
 Hämoglobin 5, 32.
 Haferkoleoptile 13.
 Haftpunkt 6.
 Hamster, europäische 77.
 Harnstoffbildung 42.
 Hauptvalenzkette 2.
 Hautleishmaniose 65, 80, 100, 179.
 Helixhämocyanin 3.
 HENOCHE'sche Purpura 84.
 Heringssperma 2.
 Herpes zoster 183.
 Herpetomonas 74.
 Heterochromatin 14.
 Histidin 4.
 Histiozyten 165.
 Hitzedenaturierung 39.
 HODGKIN'sche Erkrankung 107.
 Hormone, sexuelle 17.
 Hühnercholera 148.
 Hühnerembryokultur 46.
 Hühnerembryokulturwachs-tum 48.
 Hühnersarkom, ROUSSCHES 36.
 Hühnerspirochäte 149, 153.
 Hühnerspirochätose 149.
 Hühnertumor 36.
 Hunde-Kala-Azar 72.
 Hundeleishmaniose 73.
 Hundezecken 75.
 Hydrogenbonds 7.
 Hydrozoen 49.

 Ictus immunisatorius 164.
 Ikterus, hämolytischer 107.
 — gegen Malaria 296.
 Immunität und Epidemiologie 318.
 — und Therapie 321.
 Impfmalariker 301.
 Impfrecurrans 178.
 Impfsodoku 178.
 Induktor 17.
 Infektanämie 176.
 Infektarteritis 147, 149, 174, 175, 180.

- Infektion, eitrige 264.
 Infektionskrankheiten mit Phagen, Behandlung 207.
 Inkubationszeit der Leishmaniosen 83.
 Institut Oswaldo Cruz 211.
 Interferenz-Phänomen 158.
 Ischämische Theorie 43.
- JAKSCH-HAYEMSche Anämie** 107.
JANISCH-HERXHEIMERSche Reaktion 183.
- Kachexie 89.
 Kala-Azar 65.
 — Blut 87.
 — Epidemie 66.
 — Hamster 104.
 — Hautleishmanoid 94.
 — infantile 68.
 — Serum 87.
 Kala Iwar 65.
 Kaliumauricyanid 127, 137.
 Kaliumaurocyanid 137.
 Kaliumgoldcyanid 135, 142, 147.
 Kalkuttaepidemie 67.
 Kaninchenmixon 55.
 Kaninchenpapillom 31.
 Kaninchenspirochätose 149.
 Kannibalismus 7.
 Kathepsin 21, 23, 25, 27, 28.
 Kehlkopftuberkulose 173.
 Keratin 4, 5.
 Keratinabbauprodukte 157.
 Keratinat 130.
 Keratinhydrolysat 156, 157.
 Keratomalacie 89.
 Kettenfältelung 8.
 Klinik der Leishmaniosen 82.
 Koagulationsnekrose 25.
 Kohlenwasserstoff 19.
 Kohlenwasserstoffe, krebs-
 erregende 51.
 Kolloid, elektronegatives 167.
 Kolloidales Gold 137, 147.
 Krebsagenzien 53.
 Krebswachstum und Protein-
 synthese 52.
 Krysolgan 128, 135, 137, 139,
 147, 170.
KUPFFERSche Sternzellen 97,
 133, 134.
- Läuse 74.
 Latentmosaik der Kartoffeln
 32.
 Latentmosaikvirus 32.
 Lebelixier 126.
 Lebercirrhose 93.
 Leberpunktion 100.
 Lebewesendegradation 35.
- Leishman-Donovankörper-
 chen 68, 70.
 Leishmania 80.
 — brasiliense 72, 82.
 — chagasi 113.
 — donovani 68, 70, 82, 104,
 113.
 — infantum 82, 113.
 — tropica 82.
 Leishmaniaformen 81.
 Leishmaniainfektion 64.
 Leishmaniose, amerikanische
 69.
 — viscerale 64, 65.
 Leishmaniosis americana 65.
 Lepra 94, 174.
 Leptomonaden 74.
 Leptomonasform 70.
 Leukoderma 94.
 Lichen scrofulosorum 173.
 Lipaurol 129, 131.
 Lipoidolyse 53.
 Lopion 128, 132, 134, 135, 153.
 Lucilia Sericata 17.
 Lues, kongenitaler 106.
 Luesspirochäte 149.
 Lungenpest 233.
 Lupus erythematodes 173.
 — pernio 173.
 — vulgaris 173.
 Lymphogranuloma inguinale
 178.
 Lysin 4, 165, 167.
- Macacus cynomolgus** 296.
 Mäusekrebsextrakt 23.
 Mäusesyphilis 153.
 Mäusetumor 160.
 Malaria 67, 86, 105, 114, 294.
 Malariadurchseuchung 319.
 Malariaepidemie in Ceylon
 320.
 Malariakachexie 65.
 — Kala-Azar 68.
 Malaria perniciosa 306.
MALPIGHISche Körperchen 97.
 Maltafieber 67, 92, 106.
 Mastitiden, eitrige 272.
 Maul- und Klauenseuchevirus
 32.
 Mehlmotte 12.
 Melanoflockungsreaktion 305.
 Meningitis 176.
 Metallintoxikation 182.
 Metallsalztherapie 161.
 Metaphase, mitotische 15.
 Methylenblau 45.
 Methylenblaumethode 51.
 Micellargerüst 5, 6.
 Milben 75.
MILIANSche Erythem 183.
 Milzbrand 147.
 Milzbrandbacillus 148.
 Milzbrandinfektion 148.
 Milzpunktion 100.
- Mitosestörung 53.
 Mittelmeer-Kala-Azar 82.
 Molekülumformungsvorgang
 41, 42.
 Molekulargerüst 6.
 Moskitos 75.
 Mückentertiana 311.
 Mutation, somatische 53.
 Mutationsrasse 12.
 Myelopolyneuritis 178.
 Mykolytate 269.
 Myochrisine 129.
 Myoral 129, 131.
- NackenkARBUNKel** 276.
 Nagana 159.
 Natriumaurichlorid 170.
 Natriumauriothiosulfat 137.
 Natriumgoldchlorid 135.
 Natriumthiosulfat 183.
 Neosalvarsan 153.
 Neostibosan 109, 115.
 Neuagregation 3.
 Nicotinsäureamid 16.
 N.N.N.-Nährboden 70, 93.
NÖLLERScher Pferdeblutagar
 72.
 — — Nährboden 70.
 Noma 86, 114.
 Nucleinsäure 14.
 Nucleoproteid 32.
 Nucleotid 16.
- Obelia** 49.
 Oleochrysin 128.
 Ooplasma 14.
 Opisthorchiasis der Katze 160.
 Opisthorchisinfektion 159.
 Oponine 165, 167.
 Organisator 17.
 — primärer 17.
 Orientbeule 65.
 Orientbeulen-Antigen 104.
 Orosin 4.
 Ortdeterminierung 20.
 Osteo-Arthropatia deformans
 175.
 Osteomyelitis 267, 268.
 Osteoperiostitis 268.
 Oxydationspotential 52.
- Pantothenensäure 21.
 Papain 21, 27.
 Papainase 21, 24.
 Papillomatose 36.
 Paracentrotus lividus 48.
 Parasitenimmunität 319.
 Parasitensterilität 300.
 Parasitotropie 161.
Paratyphus 239.
 — B 242.
 — B-Bakterienausscheider
 238.
 — B-Kultur 240.

- Parenterale Einverleibung des Bakteriophagen 202.
- Pasteurellainfektion 147, 148.
- PASTEURSche Reaktion 50.
- Pathologische Anatomie der Leishmaniosen 95.
- Pemphigus 84.
- vulgaris 179.
- Pepidase 26, 28.
- Peptidkette 2, 18.
- Perorale Einverleibung des Bakteriophagen 204.
- Pest, Behandlung mit Bakteriophagen 230.
- Pest-Kala-azar-Hautleishmanoid 93.
- Pflanzenvirus 32.
- Phagenbehandlung 227.
- Phagendörfer 222.
- Phagenschutz 222.
- Phagentherapie 195, 280.
- Phagocytose der Malariaparasiten 303.
- des Bakteriophagen 200.
- Phagtherapie 212, 257.
- Phlebotoma argentipes 114.
- maior 114.
- perniciosus 114.
- Phlebotomen 71, 75, 76, 78, 80, 112.
- Phlegmon, peritonilläres 278.
- Pigmentsynthese 12.
- Piroplasmen 68.
- Planaria 54.
- Plasmodiose 294.
- allergische Erscheinungen 295.
- der Vögel 301, 304.
- Plasmodium 317.
- falciparum 299.
- inui 303.
- knowlesi 296, 300, 313, 314, 316.
- ovale 310.
- relictum 303, 318.
- vivax 307, 308, 310.
- Pluteusstadium 48.
- Pneumokokken 163.
- Pneumokokkeninfektion 160, 161, 171.
- chemotherapeutische Beeinflussung 144.
- Poliomyelitis 159.
- Poliomyelitisvirus 32.
- Polyarthrit 176.
- Polyederkrankheit 34.
- Polyneuritis 182.
- Polypeptidase 26.
- Portmanteau-Phänomen 52.
- Post-Kala-Azar-Hautleishmanoid 98, 115.
- Präcipitine 165.
- Prodromalstadium der Leishmaniosen 83.
- Prognose der Leishmaniosen 111.
- Prolidase 27.
- Prophylaxe der Leishmaniosen 112.
- Protein 33.
- Proteinase 26.
- Proteinaufbauvorgang 18.
- Proteinmolekül 7.
- Proteinstruktur, ungelöste Fragen 2.
- Proteinsynthese 30, 53.
- und Krebswachstum 52.
- und Wachstum 1.
- Proteinsystem 4.
- Protoplasmaaktivierung 170.
- Protoplasmabestandteile 11.
- Pruritus 182.
- Pseudocholeravibrionen 220.
- Pseudoleukaemia infantum 107.
- Psoriasis 179.
- Purpura 182.
- Pusca 65.
- Pyocyanin 45, 52.
- Pyodermien 275.
- Pyrimidinring 14.
- Quartana 313.
- Quellkörper 13.
- Racemisierung 54.
- Radiolarien 6.
- Rangpurepidemie 66.
- Rassenimmunität 296.
- Rattenbißspirillen 159.
- Reaktion, oxybiotische 13.
- Reaktionsbereitschaft 313.
- Recurrans, afrikanischer 154.
- Recurransinfektion 150, 151, 153.
- Recurransspirochäte 149, 151, 158, 162.
- Recurransspirochäteninfektion 171.
- Redoxpotential 23.
- Regenerationsgrad bei amputierten Nährpolypen 49.
- Resistenzperiode 299.
- Rhipicephalus sanguineus 75.
- Rhizopoden 6.
- Ribose 16.
- Rivanol 142.
- Rotlauf 147.
- Rotzbacillus 148.
- Ruhr 197.
- Ruhrbakteriophagen 215.
- Ruhrpest 214.
- Ruhrserum, antitoxisches 216.
- Salyrgan 177.
- Sandfliegen 75.
- Sangostop 111.
- Sanochrine 127.
- Sanochrin 127, 130, 132, 134, 135, 136, 137, 139, 141, 142, 145, 147, 151, 153, 164, 170.
- Sarkoiden 173.
- Sartenbeule 70.
- Schizogoniform 71.
- Schlafkrankheit 106.
- Schlüsselsubstanz 29.
- Schwarzwasserfieber 296.
- Schwermetallkatalyse 23.
- Seeigel 48.
- Septikämie 266.
- Serumalbumin 3.
- Serumglobulin 39.
- Serumorosin 42.
- Serumprotein 4, 5.
- SH-Glutathion 157.
- SHIGA-FLEXNER-Bakteriophagen 214.
- -KRUSE-Dysenteriekultur 199.
- — -Dysenteriestamm 206.
- SHOPE-Papillomvirus 32.
- Sklerose multiple 178.
- Sodoku 159.
- Solganal 128, 132, 133, 134, 135, 138, 142, 143, 145, 147, 151, 153, 158, 170.
- B 128, 130, 135, 138, 141, 145, 151, 153, 170.
- — oleosum 131.
- Solustibosan 109.
- Sommerblumensamen 22.
- Spaltungsstoffwechsel 50.
- der Tumoren 52.
- Spirochaeta crociduræ 151, 152.
- cuniculi 149, 151.
- duttoni 152, 154.
- gallinarum 149, 153.
- hispanica 152.
- obermeieri 158.
- pallida 151.
- Spirochäteninfektion 160, 161.
- chemotherapeutische Beeinflussung 149.
- Splenomegalie 93, 115.
- Spodogramm 15.
- Spondylitis ankylopoetica 175.
- Sporozoit 312.
- SS-Glutathion 157.
- SS-Keratinhydrolysat 156.
- Standardbakteriophage 208.
- Staphylokokken 148.
- -B 207.
- Staphylokokkenbakteriophage 276.
- Staphylokokkeninfektion 147.
- Saphylokokkenmeningitis 267.
- Staphylokokkenphagen 196.
- Staphylokokkenpyelonephritis 255.
- Staphylokokkenseptikämie 265.

- Staphylokokkenstamm 206.
 Staphylomykosen 273.
 Stechmücken 75.
 Stein der Weisen 126.
 Sterin 17, 19.
 Sterinderivat 19.
 Stibenyl 108.
 Stibosan 109.
 STILLSche Krankheit 176.
 Streptokokken 163, 197.
 Streptokokkeninfektion 160, 161, 171.
 — chemotherapeutische Beeinflussung 142.
 Streptokokkenmeningitis 267.
 Streptokokkenphage 201.
 Streptokokkensepsis 266.
 Streptococcus haemolyticus 21.
 Streckungswachstum 13.
 Streptomykose 174.
 Struktur determinierung 17.
 Stubenfliegen 75.
 Stufenphotoometer 39.
 Substanz, mitcancerogene 52.
 Sulfoharnstoff 129, 151, 153, 158.
 Syphilis 176.
 Systeme, enzymatische 20.
 Tabakmosaikvirus 32, 35.
 Tabakmosaikvirusprotein 31, 33.
 Tabak-Ring spot 32.
 Tentakelkranzbildung 49.
 Tertiana 297.
 Tertianaparasitenindexzahl 320.
 Therapie der Leishmaniosen 107.
 Therapiephagen 224.
 Thermodynamik 42.
 Thiamin 16.
 Thiocry sine 127.
 Thionin 45.
 Thymonucleinsäure 16.
 Trichomonas columbae 17.
 — foetus 17.
 Triphal 128, 135, 138, 147, 151, 170.
 Trophoblast 70.
 Trypaflavin 142, 159.
 Trypanosoma brucei 159.
 Trypanosomen 68, 164.
 Trypanosomeninfektion 159.
 Trypsin 30.
 Tuberkelbacillus 166.
 Tuberkuliden 173.
 Tuberkulose 106, 180.
 Tubularia 49.
 Tumorprotein 12, 54.
 Typhus 147, 197, 239, 242.
 — Phagenbehandlung des 237.
 Typhusbacillus 105, 148.
 Typhusbakterienausscheider 239.
 Typhusepidemie 244.
 Typhus-Paratyphusphagen 246.
 Typhusphage 201, 241.
 Tzanaki 65.
 Übertragung der Leishmaniosen 72.
 Übertragungstheorien 74.
 Ureastibamin 109.
 Urobilinogenprobe 88.
 Urobilinprobe 85.
 Urogenitaltuberkulose 173.
 Urprotein 20.
 Umaminierung 29.
 Vererbungs faktor 12.
 Vicia faba 22.
 Viridanssepsis 176.
 Virusforschung 30.
 Virusprotein 33.
 Virusproteinvermehrung 38.
 Virusradikal 36.
 Virustheorie 53.
 Vitamin A 18.
 — B₁ 16.
 Vitaminversorgung 183.
 Vögelpocken 31.
 Vogelplasmidien 309.
 Vorläufer-Autokatalysetheorie 34.
 Wachstum, chemische und physikalische Bedingungen 11.
 — energieliefernde Reaktionen 42.
 — und Proteinsynthese 1.
 Wanzen 74.
 WEILSche Krankheit 159.
 WESTERGREENSche Methode 88.
 WIDALSche Reaktion 105.
 Windpocken 84.
 Wracksplünderer 28.
 Würmerkrankung 92.
 Xanthoma tuberosum multiplex 94.
 Xanthomtyp 98.
 Zecken 75.

Inhalt der Bände 1—23.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenberg, W. (Breslau), Über den neuesten Stand der Epidemiologie der Weilschen Krankheit, XXII, 168—237.
- Blumenthal, G. (Berlin), Die experimentelle Erzeugung von Antikörpern, insbesondere von komplementbindenden Antikörpern in Blut und Liquor von Kaninchen, XV, 276—303.
- s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686 bis 715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Breger, J. (Berlin), Fortschritte im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, XVIII, 58—122.
- Brockmann, H. u. K. Maier (Göttingen), Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Bürgers, Th. J. (Königsberg), Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, XVII, 231—306.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Dirscherl, W. (Frankfurt a. M.), Wirksame Eiweißkörper und Peptide, XXII, 347—379.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Filtrierbare Virusarten, XVI, 121—208.
- Domagk, Gerhard (Wuppertal-Elberfeld), Die Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, XIX, 308—351.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791—867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- s. Neisser, Max und Fritz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Nachtrag zu dem Beitrag. Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten (XIV, 1933), XV, 756.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zueinander, XI, 68—219.
- und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fischl, V. (Prag), Fortschritte der Chemotherapie, XVII, 350—414.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27

- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Poliomyelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fleischmann, R. (Berlin), Über die Grundlagen der modernen Goldtherapie, XXIII, 125—193.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackert, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Freudenberg, Karl (Berlin), Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen Lebensdauer, XV, 335—441.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109—142.
- Gay, Frederick P., Typhusimmunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gins, Heinrich A. (Berlin), Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, XXI, 103—156.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, A. (Berlin), Die Seuchenkurve, XVI, 209 bis 225.
- Gottstein, Adolf (Berlin), Rechnende Epidemiologie, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), Die Encephalitis lethargica, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe, X, 335—366.
- und H. O. Münsterer (München), Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr, VIII, 165 bis 265.
- Grumbach, A. (Zürich), Die Lehre von der fokalen Infektion, XV, 442—609.
- Gundel, M. (Heidelberg), Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie XII, 132—267.
- Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung XIII, 1—169.
- Haagen, E. (Berlin), Die Züchtung des Variola-Vaccinivirus, XVIII, 193—250.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern, IV, 397—432.
- (Leipzig), Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie, XIII, 641 bis 712.
- (Leipzig), Zur Systematik der Bakterien (Die für Mensch und Tier pathogenen gramnegativen alkalibildenden Stäbchenbakterien), XVII, 175—230.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose, III, 113—163.
- Heine, Wilhelm (Gelsenkirchen), Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, XXI, 157—268.
- Heinlein, H. (Köln), Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, XX, 274—348.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, Hygiene im Stellungskriege, II, 1 bis 108.
- Hirsfeld, L. (Warschau), Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, VIII, 367—512.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, XV, 54—218.
- Huebschmann, P. (Leipzig), Die Ätiologie der Influenza, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), Über die chemische Schutzwirkung der Haut, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität, XI, 1—67.

- Jusatz, H. J. (Berlin-Dahlem), Die Beeinflussung des Immunitätszustandes durch Vitamine, XIX, 464—497.
- Kallert, E. (Berlin), Die Konservierung von Fleisch durch Einfrieren, XXII, 308—346.
- Kallós, Paul u. Kallós-Deffner (Uppsala), Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten, XIX, 178—307.
- Tuberkuloseallergie, XVII, 76—146.
- Kauffmann, E. (Kopenhagen), Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, XV, 219—275.
- Kaznelson, Paul (Prag), Die Grundlagen der Protein-körpertherapie, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, XIII, 559—619.
- Kitt, Theodor (München), Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, XII, 30—41.
- Die Leukomyelose der Hühner, XII, 15—29.
- Klieneberger, E. (Frankfurt), Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, XI, 499—555.
- Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719 bis 807.
- Klimmer, M., Spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten Abortus, I, 143 bis 188.
- (Leipzig), Der neueste Stand der Forschung über das Bangsche Bacterium, XIII, 327—452.
- Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose, XIV, 1—81.
- und H. Haupt (Leipzig), Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, XI, 354—446 u. 771—774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klobusitzky, D. von (Pécs, Ungarn und Sao Paulo, Brasilien), Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten Immunsera, XXII, 238—307.
- 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—396.
- Knorr, M. (Erlangen), Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie, VII, 641—706.
- Koegel, A. (München), Die Leberregelkrankheit, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken, X, 697—732.
- Kollath, W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung, XIV, 382—435.
- (Rostock), Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, XXI, 269—337.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, B. (Berlin), Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, XVIII, 123—192.
- Lange, Bruno (Berlin), Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub, IX, 237.
- Lange, C. (Berlin), Die Serodiagnose der Syphilis mit aktivem Serum, XV, 1—53.
- Lecompte du Noüy, P. (Paris), Les Aspects physico-chimiques de l'Immunité, XV, 304—334.
- Lehmann, G. (Dortmund), Die physiologischen Grundlagen der körperlichen Leistungsfähigkeit, XVII, 307 bis 349.
- Lehmann, Günther (Dortmund), Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, XIX, 1—87.
- Lehmann, Walther (Hamburg), Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenerkrankungen, XI, 220—353.
- Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken, XII, 640—718.
- Lerche, Martin (Berlin) und Heinz Rievel (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhygiene, XXI, 1—25.
- Levaditi, C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis, XIV, 297—328.
- Lewin, Carl (Berlin), Der Stand der ätiologischen Krebsforschung, VIII, 513—660.
- (München), VIII, 266—310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488—560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Maier, K. (Göttingen) siehe Brockmann, H. u. Chemie der Vitamine und Hormone, XX, 155—273.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Michalka, J. (Wien), Der heutige Stand der Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, XIX, 127 bis 177.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.
- Mikulaszek, E. (Lwów), Bakterielle Polysaccharide, XVII, 415—496.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Münsterer, H. O. und A. Groth (München), Forschungsergebnisse auf dem

- Gebiet der Vaccination und vaccinalen Immunität, XVII, 1—75.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. (Berlin), Fortschritte der Fleckfieberforschung (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthematische Krankheiten), XV, 610—658.
- und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herelle'sches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Pesch, K. L. u. F. Raentsch (Prag), Die Bakteriophagotherapie, XXIII, 194—293.
- Peter, F. M. (Leverkusen), Die synthetischen Malaria-mittel, XIX, 88—126.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfaffenberg, R. (Greifswald), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) in den Jahren 1931—1935, XVIII, 250 bis 331.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt a. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenza-problem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Prigge, R. (Frankfurt a. M.), Diphtherie-Schutzimpfung mit hochaktiven Impfstoffen, XXII, 1—68.
- Radochla, Raimund (Berlin), Die Verbreitung des Typhus und des Paratyphus durch das Wasser (1845 bis 1936), XXI, 46—102.
- Raentsch, F., s. K. L. Pesch (Prag) u. F. Raentsch (Berlin), Die Bakteriophagotherapie, XXIII, 194—293.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rievel, H. u. M. Lerche (Berlin), Die Aufgaben des Tierarztes in der Lebensmittelhigiene, XXI, 1—25.
- Rigler, R. (Frankfurt a. M.), Über körpereigene Wirkstoffe, XVI, 74—98.
- Rondoni, P. (Milano), Proteinsynthese und Wachstum, XXIII, 1—63.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthal's Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Ruge, H. (Kiel) u. E. Röper (Altona), Der heutige Stand der Chagaskrankheit mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugetiere, XIX, 352—463.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Sander, Fritz (Rostock), Die atypischen Bakterienformen unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselvorgänge, XXI, 338 bis 493.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schilling, Cl. (Berlin), Malaria. (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen.) XXIII, 294—324.
- Schlüter, W. (Marburg), Der Keuchhustenbacillus BORDET-GENGOU und das Keuchhustenproblem, XVIII, 1—57.
- Schmidt, Richard (Nürnberg), Darstellung und chemischer Nachweis einiger kreislaufwirksamer Stoffe, XVI, 99—120.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödeme der Haustiere, XI, 447—498.

- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenauscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schubert, Hans (Königsberg i. Pr.), Über bakterielle Absterbekurven, XXII, 69 bis 137.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Schütt, R. (Hamburg), Heutiger Stand unserer Kenntnisse über viscerale Leishmaniosen. (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von P. Mühlens, XXIII, 64 bis 124.
- Schweinburg, F. (Wien), Neuere Ergebnisse der Tollwutforschung, XX, 1—154.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrwesens, XIV, 329—375.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751—790.
- Standfuß, Richard (Potsdam), Die Tierparatyphosen, XV, 659—755.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des Impfschutzes im Lichte der neueren Forschungen, I, 407—422.
- Tandler, Julius, Krieg und Bevölkerung, II, 533 bis 560.
- Teleky, Ludwig (Düsseldorf), Englische und amerikanische Untersuchungen über Temperatur und Feuchtigkeit und deren Einfluß auf den Menschen, mit besonderer Berücksichtigung von gewerblichen und Bergwerksbetrieben, IX, 295.
- Trautwein, Karl (Insel-Riems), Maul- und Klauenseuche, X, 561—696.
- Ulsamer, Otto (Erlangen), Die Chlorung des Trink- und Abwassers, VIII, 661 bis 725.
- Vaughan, Victor C., Die Phänomene der Infektion, I, 372—394.
- Wätjen, J. und Kl. Wasmuht (Halle a. S.), Über das Vorkommen von Influenzabacillen in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres, XXII, 138—167.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Wasmuht, Kl. s. J. Wätjen (Halle a. S.).
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- (Wiesbaden): Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie, XVI, 1—73.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiss, Heinz (Berlin), Typhus, Boden und Wasser, XXI, 26—45.
- Zeiss, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
- Zipf, K. (Königsberg i. Pr.), Körper-eigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), XX, 349—381.
- Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
- (Mailand), Über die spezifische Überempfindlichkeit bei bösartigen Geschwülsten, XVII, 147 bis 174.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Absterbekurven, Über bakterielle, Hans Schubert (Königsberg/Pr.), XXII, 69—137.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Acetylcholin.
— Histamin und — körpereigene Wirkstoffe, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Adenosintriphosphorsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Allergie, s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Allergien, Malaria. —, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen, Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
- — experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XIX, 178—307.
- Allergische Reaktion durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- Anaphylaxieforschung von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Ankylostomiasis, Epidemiologie und Bekämpfung in der Welt, W. Heine (Gelsenkirchen), XXI, 157 bis 268.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigeneigenschaften bakterieller Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörper, Die experimentelle Erzeugung von —, insbesondere von komplexbindenden Antikörpern im Blut und Liquor von Kaninchen, G. Blumenthal (Berlin), XV, 276 bis 303.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Arbeit s. Leistungsfähigkeit.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Ascorbinsäure, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Aspects physico-chimiques de l'Immunité, P. Lecomte du Nouÿ (Paris), XV, 304 bis 334.
- Atemluft, Filterung und deren Bedeutung für Staubkrankheiten, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Atmungsferment:
— „zweites“ (Warburg), s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Lühr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausscheider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterielle Polysaccharide, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
— Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.
— akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
— hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
— Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641—685.
— Zur Systematik der —, H. Haupt (Leipzig), XVII, 175—230.
- Bakterienformen, Die atypischen — unter besonderer Berücksichtigung des Problems bakterieller Generationswechselforgänge, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungsgänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagentherapie, K. L. Pesch (Prag) u. F. Raentsch (Berlin), XXIII, 194—294.
- Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
— Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bang-Infektion des Menschen, K. Böhrer (Kiel), XIII, 453—515.

- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschläseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisren des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Boden und Wasser, Typhus, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carcinom, s. a. Geschwülste.
- s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chagaskrankheit, heutiger Stand mit besonderer Berücksichtigung der Epidemiologie und der Übertragungsversuche auf Säugtiere, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Chemie der Vitamine und Hormone, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Fortschritte der —, V. Fischl (Prag), XVII, 350 bis 414.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- CO-Ferment der Milchsäureoxydation, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Cytochrom, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diagnostik und Immunotherapie der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Diphtherie, Epidemiologie der — und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- mit hochaktiven Impfstoffen, R. Prigge (Frankfurt a. M.), XXII, 1—68.
- Disposition für Impftumoren, s. Geschwülste.
- Dourine, s. Beschläseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pirbram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- Einfrieren, Die Konservierung von Fleisch durch —, E. Kallert (Berlin), XXII, 308—346.
- Einschlußkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Eitererreger, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 406—407.
- Eiweißchemische Vorstellungen, neuere, in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282 bis 309.
- Eiweißkörper, Wirksame, und Peptide, W. Dirscherl (Frankfurt a. M.), XXII, 347—379.
- Eiweißtherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Eiweißzufuhr, morphologische Veränderungen durch parenterale —, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Elementarkörperchen: — Virusarten, filtrierbare s. d.
- Encephaliden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231—306.
- rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189—270.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.

- Epidemiologie und Bekämpfung der Ankylostomiasis in der Welt, W. Heine (Gelsenkirchen), XXI, 157 bis 268.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Fiebertherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of — —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.
- Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gottschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Fleckfieberforschung, Fortschritte der —, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleisch, Die Konservierung von — durch Einfrieren, E. Kallert (Berlin), XXII, 308—346.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Fortschritte der Fleckfieberforschung, R. Otto (Berlin), XV, 610—658.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- Gasödeme der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Generationswechsellvorgänge, Problem bakterieller —, F. Sander (Rostock), XXI, 338—493.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten, Fortschritte im Kampfe gegen — unter besonderer Berücksichtigung bevölkerungspolitischer Gesichtspunkte, J. Breger (Berlin), XVIII, 58—122.
- im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gennerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, bösartige, Bedeutung des Stoffwechsels für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie, G. Domagk (Wuppertal) XIX, 308—351.
- bösartige, Über die spezifische Überempfindlichkeit, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- s. a. Krebsforschung.
- Gesetzmäßigkeiten, Die — der menschlichen Lebensdauer, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Goldtherapie, Über die Grundlagen der modernen —, R. Fleischmann (Berlin), XXIII, 125—193.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Haemopoietin, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933, L. Hirszfeld (Warschau), XV, 54 bis 218.
- Haustiere, Gasödeme der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hexosederivate, s. Wirkstoffe, körpereigene.
- Histamin:
— Behandlung mit, s. Unspezifische Therapie.
— und Acetylcholin, K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.

- Hormone, Chemie der Vitamine und, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- — Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436 bis 537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Diphtherie, s. Schutzimpfung.
- gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—bis 396.
- Immunität bei bösartigen Geschwülsten, siehe Geschwülste.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Malaria, Allergien, besonders —, bei Malaria und anderen Plasmodiosen, Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- vaccinale und Vaccination, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere, eivweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Immunitätszustand, Beeinflussung durch Vitamine, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Immunotherapie und Diagnostik der Schweinepest, heutiger Stand, J. Michalka (Wien) XIX, 127—177.
- Immunsera, Theoretische und praktische Grundlagen der Herstellung von konzentrierten —, D. v. Klobutzky (Pécs, Ungarn und Sao Paulo, Brasilien), XXII, 238—307.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- hochaktive, Diphtherie-Schutzimpfung mit —, R. Prigge (Frankfurt a. M.), XXII, 1—68.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Die Lehre von der fokalen —, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372—394.
- Infektionen, s. Überempfindlichkeit.
- Infektionserreger, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als — in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Infektionskrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Infektionstherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzaätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzabacillen, Über das Vorkommen von — in epidemiefreier Zeit am laufenden Sektionsgut während eines Jahres, J. Wätjen und Kl. Wasmuht (Halle a. S.), XXII, 138—167.
- 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.
- Keuchhustenbacillus Bordet-Gengou und das Keuchhustenproblem, W. Schlüter (Marburg), XVIII, 1 bis 57.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Kliewe und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen:
- — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277.
- — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Körpereigene Wirkstoffe (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349—381.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.

- Konservierung von Fleisch durch Einfrieren, E. Kallert (Berlin), XXII, 308 bis 346.
- Konstitutionserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Kraftfahrwesen, Hygiene des, Sleeswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Krankheiten, allergische, experimentelle Grundlagen der Erkennung und Behandlung, P. Kallós u. L. Kallós-Deffner, XIX, 178 bis 307.
- Krankheitsforschung, Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und —, W. Kollath (Rostock), XXI, 269 bis 337.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Kreislaufwirksame Stoffe: — Darstellung und chemischer Nachweis, Richard Schmidt (Nürnberg), XVI, 99—120.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560. — Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegsseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751—790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Lebensdauer, Die Gesetzmäßigkeiten der menschlichen —, K. Freudenberg (Berlin), XV, 335—441.
- Lebensmittelhygiene, Aufgaben des Tierarztes in der —, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Lehre, Die — von der fokalen Infektion, A. Grumbach (Zürich), XV, 442—609.
- Leishmaniosen, Heutiger Stand unserer Kenntnis über viscerale —, (Epidemiologie, Klinik und Behandlung.) Mit einem Vorwort von P. Mühlens, R. Schütt (Hamburg), XXIII, 64—124.
- Leistungsfähigkeit, körperliche, physiologische Grundlagen der —, G. Lehmann (Dortmund), XVII, 307—349.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung): s. Serodiagnostik. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Leukomyelose der Hühner, Theodor Kitt, XII, 15—29.
- Lues, s. a. Syphilis. — Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der —, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- Luesnachweis, serologischer, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Lungenegel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- Lymphoblastosen, Leukämien, und Myeloblasten der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Lysin, bakteriophages, s. Bakteriophagie. — im Hämoglobinurieblute, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 187—190.
- Lyssa, Herbert Lubinski und Carl Prausnitz (Breslau), VIII, 1—164.
- Malaria, (Allergien, besonders Immunität, bei Malaria und anderen Plasmodiosen. Cf. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324. — und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malariabehandlung der progressiven Paralyse, s. Unspezifische Therapie.
- Malariamittel, synthetische, F. M. Peter, XIX, 88—126.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- Metalltherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische —“ in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien. — Die spezifische Arzneyfestigkeit der pathogenen — R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.

- Morphologische Veränderungen durch parenterale Eiweißzufuhr, H. Heinlein (Köln), XX, 274—348.
- Multiple Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei — und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, Philipp Eisenberg, I, 28 bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien, Lymphblastosen und — der Säugetiere, Theodor Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen (und vegetabilischen) — und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Nahrungsmittelvergifter, Die Salmonella-Gruppe mit besonderer Berücksichtigung der —, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Neuro- und Dermovaccine, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Neusiedlungen, Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung ders. und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, H. Chr. Nußbaum (Hannover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödemerkrankung, Wundinfektionen.
- Omegastoff, s. Wirkstoffe körpereigene.
- Organantigene und ihre biologische Spezifität in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Friedrich Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 344—349.
- Papageienkrankheit in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250—331.
- Papageienkrankheit, s. Psittacosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 361—363.
- s. Malaria.
- Paralyse, progressive: — Malariabehandlung, s. Unspezifische Therapie.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- Paratyphaceen-Tierkrankheiten, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Typhus und —, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Rodachla (Berlin), XXI, 46—102.
- Parenterale Verdauungsvorgänge, s. Verdauungsvorgänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 370—371.
- Peptide, Wirksame Eiweißkörper und —, W. Dirschlerl (Frankfurt a. M.), XXII, 347—379.
- 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-Weekssche Bacterium, s. Koch-Weekssches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s. Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der, E. Simonson, IX, 385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 415.
- Plasmodien, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325, 415.
- Plasmodiosen, Malaria. Allergien, besonders Immunität bei Malaria und anderen —.
- Cl. Schilling (Berlin), XXIII, 294—324.
- Pleuropneumonia contagiosa bovom, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen, Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der — des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie, M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364—365.
- Pockendiagnose, morphologische, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der, G. Sobernheim, VII, 169 bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifische Gebilde im, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—51.
- Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler (Rostock), VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Amerika, neuere Forschungen, J. G. Fitzgerald, I, 219 bis 230.
- Poliomyelitis anterior s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Polysaccharide, bakterielle, E. Mikulaszek (Lwów), XVII, 415—496.
- Präcipitation bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Proteinkörpertherapie, Grundlagen der, Paul Kaznelson (Prag), IV, 249 bis 281.
- Unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der, Martin Claus (Berlin), V, 329 bis 393.

- Protheinsynthese und Wachstum, P. Rondoni (Milano), XXIII, 1—63.
- Proteus vulgaris* Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiss (Hamburg), V, 698—750.
- Protoplasmaaktivierung, s. Unspezifische Therapie.
- Protozen- und Spirochätenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, Gerhard Elkeles und Enrique Barros, XII, 529—639. — Die — in den Jahren 1931—1935, R. Pfaffenberg (Greifswald), XVIII, 250 bis 331.
- Quintanaforschung, gegenwärtiger Stand der, H. Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung in die, W. Schallmayer (Planegg-Krailling), II, 433 bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
- Recurrens, s. Malaria.
- Redox-Potentiale, Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.
- Reiztherapie, s. Unspezifische Therapie.
- Retikuloendotheliales System, Die Bedeutung des — für die Infektion und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper und, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 164—166.
- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—373, 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.
- Säugetiere, Epidemiologie und Übertragungsversuche der Chagaskrankheit auf, H. Ruge (Kiel) u. E. Röper (Altona), XIX, 352—463.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Salmonella-Gruppe, Die, mit besonderer Berücksichtigung der Nahrungsmittelvergifter, F. Kauffmann (Kopenhagen), XV, 218 bis 275.
- Saprophyten, Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten —. Nachtrag zu Bd. XIV, 1933, Eichbaum, XV, 754.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, aktive und Epidemiologie der Diphtherie, Th. J. Bürgers (Königsberg), XVII, 231 bis 306.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Neuere Ergebnisse der Virusforschung unter besonderer Berücksichtigung der —, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Schutzpockenlympe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
- Schweinepest, heutiger Stand der Diagnostik und Immunotherapie, J. Michalka (Wien), XIX, 127—177.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- der Syphilis mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplexbildung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.

- Serumreaktionen, spezifische durch bakterielle Polysaccharide, s. Polysaccharide.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Seuchenkurve, A. Gottstein (Berlin), XVI, 209—225.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch - parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Staubkrankheiten, Bedeutung der Filterung der Atemluft durch, G. Lehmann, XIX, 1—87.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Stoffwechsel, Bedeutung für die Entstehung, Prophylaxe und Therapie der bösartigen Geschwülste, G. Domagk (Wuppertal), XIX, 308—351.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Streptokokkenkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446 und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Sero-Diagnose der — mit aktivem Serum, C. Lange (Berlin), XV, 1—53.
- Kältehämoglobinurie und, s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
- Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Therapie, s. Chemotherapie.
- unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierarzt, Aufgaben des — in der Lebensmittelhygiene, M. Lerche (Berlin) und H. Rievel (Berlin), XXI, 1—25.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierparatyphosen, Die, Rich. Standfuß (Potsdam), XV, 659—753.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Tollwutforschung, neuere Ergebnisse der, F. Schweinburg (Wien), XX, 1 bis 154.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109 bis 142.
- Tröpfchen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkuloseallergie, P. Kallós und L. Kallós-Deffner (Uppsala), XVII, 76—146.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
- Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der — unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen, B. Lange (Berlin), XVIII, 123—192.

- Tuberkulose, praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Tuberkulose-Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
- Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Tuberkulose, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
- mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Typhus, Boden und Wasser, H. Zeiß (Berlin), XXI, 26 bis 45.
- und Paratyphus, Verbreitung durch das Wasser (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46 bis 102.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amilcare Zironi (Mailand), XIV, 561 bis 617.
- Überempfindlichkeit, spezifische bei bösartigen Geschwülsten, A. Zironi (Mailand), XVII, 147—174.
- Ultrasvisiblen Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United Staates Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Unspezifische Therapie:
- Grundlagen der, Wolfgang Weichardt (Wiesbaden), XVI, 1—73.
- Vaccination und vaccinale Immunität, Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der, A. Groth und H. O. Münsterer (München), XVII, 1—75.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccinebehandlung:
- nichtspezifische, s. Unspezifische Therapie.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Die Züchtung des —, E. Haagen (Berlin), XVIII, 193—250.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
- Verruga peruviana, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultrasvisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- filtrierbare, R. Doerr (Basel), XVI, 121—208.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Virusforschung, Neuere Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung, H. A. Gins (Berlin), XXI, 103—156.
- Vitamine, Beeinflussung des Immunitätszustandes durch, H. J. Jusatz (Berlin-Dahlem) XIX, 464—497.
- Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der — und Hormone, Winterstein und Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
- und Hormone, Chemie der —, H. Brockmann und K. Maier (Göttingen), XX, 155—273.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.

- Wachstum, Protheinsynthese und —, P. Rondoni (Milano), XXIII, 1—63.
- Wasser, Verbreitung des Typhus und Paratyphus durch das — (1845—1936), R. Radochla (Berlin), XXI, 46—102.
- Typhus, Boden und, H. Zeiss (Berlin), XXI, 26—45.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Über den neuesten Stand der Epidemiologie der —, W. Blumenberg (Breslau), XXII, 168—237.
- Weilsche Krankheit:
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wirkstoffe, körpereigene, R. Rigler (Frankfurt a. M.), XVI, 74—98.
- — (Histamin und Acetylcholin), K. Zipf (Königsberg i. Pr.), XX, 349 bis 381.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wolhynisches Fieber, s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Würmer, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Wurmkrankheiten, s. Chemotherapie, Fortschritte der —.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.
- Zellstoffwechsel und Krankheitsforschung, Redox-Potentiale, W. Kollath (Rostock), XXI, 269—337.