

**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

VIERZEHNTER BAND

MIT 19 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1933

ISBN-13: 978-3-642-90540-7 e-ISBN-13: 978-3-642-92397-5
DOI: 10.1007/978-3-642-92397-5

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1933 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.**

Einführung.

Die Beiträge für Band 14 der Ergebnisse sind wiederum grundlegende Darstellungen des neuesten Standes wichtiger Forschungsgebiete aus der Feder besonders dazu berufener Autoren.

Das Vitamin- und Hormongebiet wird von drei Autoren behandelt: W. R. AYKROYD hat die Standardisierung übernommen. Stand er doch als Mitglied der Hygienesektion des Sekretariats des Völkerbundes den verdienstvollen Bestrebungen, eine international gültige einheitliche Dosierung auf diesem Gebiete zu schaffen, besonders nahe. Für die Darstellung der Biologie der Vitamine und Hormone wurden W. KOLLATH vom Hygienischen Institute Breslau gewonnen, für die chemische Seite dieser Forschung A. WINTERSTEIN und K. SCHÖN vom Kaiser-Wilhelm-Institute für Medizinische Forschung in Heidelberg.

Ein um die Allergieforschung besonders verdienter Autor, A. F. COCA, stellte eine kritische Übersicht hierüber zur Verfügung. A. ZIRONI vom Istituto Sieroterapico Milanese, der bekanntlich den Überempfindlichkeitsbegriff und die Gesetze der Anaphylaxie für die Lehre von den Infektionen in neuerer Zeit besonders nutzbringend verwertet hat, lieferte eine grundlegende Übersicht über die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen.

In abgeklärter Weise hat M. KLIMMER auf Grund seiner reichen Erfahrung als Veterinärmediziner einen umfassenden Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose verfaßt. Vergeblich suchte man bisher eine neuzeitliche Darstellung des Standes unseres Wissens auf dem Gebiete der säurefesten Bacillen. F. EICHBAUM hat sich der Mühe unterzogen, die vorhandene Weltliteratur zusammenzustellen.

In das Gebiet der Chemotherapie gehören die Übersichten von C. LEVADITI vom Institut Pasteur über den gegenwärtigen Stand der Bismuto-Prevention der Syphilis, und von H. SCHREIBER über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- und SS-Gruppen enthaltenden Stoffen.

Seit dem Erscheinen des bekannten Werkes „Schädliche Gase“ von FLURY-ZERNIK hat sich ein reiches Material auf diesem von so vielen Seiten bearbeiteten Gebiete angehäuft. F. ZERNIK hat in diesem Bande unserer Ergebnisse den neuesten Stand dieses theoretisch und praktisch gleich wichtigen Forschungsgebietes dargestellt. Erfreulich war es, daß die Hygiene des Kraftfahrwesens einmal von erfahrener Seite bearbeitet wurde. Der bekannte holländische Hygieniker J. G. SLEESWIJK hat zusammen mit dem Ingenieur W. PILAAR diese Aufgabe gelöst.

Wiesbaden, im Oktober 1933.

Der Herausgeber.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. KLIMMER , Obermedizinalrat Professor Dr. M., Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose	1
II. EICHBAUM , Dr. F., Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten	82
III. ZERNIK , Dr. F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe. (Mit 11 Abbildungen) . .	139
IV. SCHREIBER , Dr. H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus	271
V. LEVADITI , professeur C., État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis	297
VI. SLEESWIJK , Professor Dr. J. G. und Dr. Ing. W. M. M. PILAAAR , Die Hygiene des Kraftfahrwesens. (Mit 6 Abbildungen) .	329
VII. AYKROYD , Professor W. R., International vitamin standards and units	376
VIII. KOLLATH , Professor Dr. W., Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung	382
IX. WINTERSTEIN , Dr. A. und Dr. K. SCHÖN , Chemie der Vitamine und Hormone	436
X. COCA , Dr. A. F., A critical review of investigations of allergic diseases. (With 2 figures)	538
XI. ZIRONI , Professor Dr. A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektion	561
Namenverzeichnis	618
Sachverzeichnis	636
Inhalt der Bände I—XIV	645

I. Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose.

Von

M. KLIMMER-Leipzig.

(Aus dem Veterinärhygienischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Obermedizinalrat Professor Dr. M. KLIMMER].)

Inhalt.

Seite

I. Allgemeiner Teil.

A. Die Unschädlichkeit der Tuberkuloseimpfstoffe	3
1. Das Abtöten der Tuberkelbacillen	3
2. Die Abschwächung der Tuberkelbacillen	3
B. Die immunisierende Wirkung der Tuberkuloseimpfstoffe	4
1. Lebende virulente Tuberkelbacillen (KOCHScher Grundversuch, Wesen der Immunität, Präsenz- bzw. Infektionsimmunität)	4
2. Abgeschwächte unschädliche Tuberkelbacillen	10
3. Abgetötete Tuberkelbacillen	12
Immunitätsprüfung durch künstliche und „natürliche“ Infektion	13

II. Spezieller Teil.

A. Überblick über die Impfungen gegen die Tuberkulose der Tiere	15
1. Die Bovovaccination nach v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL	15
2. Die Taurumanimpfung nach ROBERT KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER	17
3. Die Impfung mit lebenden virulenten Menschentuberkelbacillen nach PEARSON und GILLILAND	17
4. Die Impfung mit Antiphymatol nach KLIMMER	17
5. Die Schilfsäckchenmethode nach HEYMANS	17
6. Die FRIEDMANNsche Impfung mit Schildkrötentuberkelbacillen	18
7. Die Impfung mit BCG nach CALMETTE und GUÉRIN	18
8. Die Impfung mit Valtuberkulin nach SELTER	18
9. Die intracutane Impfung mit virulenten Rindertuberkelbacillen nach BÖHME	18
10. Die Impfung mit Katebin nach SCHREIBER	19
B. Überblick über die Impfungen gegen die Tuberkulose der Menschen	20
1. Die Impfungen mit lebenden virulenten Tuberkelbacillen (humane und bovine Tuberkelbacillen, Valtuberkulin SELTERS, Tuberkuloselymphe BÖHMES)	21
2. Die Impfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen (Impfung nach FRIEDMANN mit Schildkrötentuberkelbacillen, nach CALMETTE und GUÉRIN mit BCG, nach KLIMMER mit M 44)	23
3. Die Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen (Auftreten der Allergie, Beziehungen der Allergie zur Immunität, Bildung von komplementbindenden Antikörpern und tuberkulösen Veränderungen, Impfschutz bei Meerschweinchen und Kaninchen, Impfungen von Kindern mit dem LANGERSchen Impfstoff, SPAHLINGERs Anti-Tuberculosis Vaccin „New“)	24
C. Eigene Tuberkulosearbeiten	31
1. Versuche zur Bekämpfung der Rindertuberkulose	31
a) Einleitung und Vorversuch mit Antiphymatol	31
b) Die Abschwächung der Tuberkelbacillen und die Wirkung dieser abgeschwächten Tuberkelbacillen auf den lebenden Organismus	32
c) Immunisierungsversuche mit abgeschwächten humanen und bovinen Tuberkelbacillen an Meerschweinchen und Kaninchen	36

	Seite
d) Immunisierungsversuche mit abgeschwächten Tuberkelbacillen an Rindern	39
e) Die praktische Durchführung des mit hygienischen Maßnahmen verbundenen Impfverfahrens nach KLIMMER und die Ergebnisse dieses Verfahrens . . .	44
a) Schutzimpfungen	44
β) Heilimpfungen	51
f) Tuberkulosebekämpfungsversuche nur durch Antiphymatolimpfungen . . .	58
2. Versuche zur Verhütung und Heilung der Tuberkulose des Menschen. . . .	60
Schrifttum	63

I. Allgemeiner Teil.

Von einem Impfstoff gegen die Tuberkulose ist zu fordern, daß er

1. hinlänglich unschädlich ist und
2. eine möglichst kräftige Immunität¹ erzeugt.

¹ Über die *Berechtigung, den Tuberkuloseschutz als Immunität zu bezeichnen*, gehen die Meinungen wohl auch heute noch auseinander. Während es nach PETRUSCHKY, UHLENHUTH (2) u. a. eine *echte* Immunität gegen Tuberkulose nicht gibt und PFEIFFER (1) angibt, „an eine eigentliche Tuberkuloseimmunität nicht glauben zu können und nur Überempfindlichkeit zu sehen, die das Haften der Tuberkulose bei Reinfektion verhindert“, nach ihm also der Tuberkuloseschutz lediglich eine entzündliche Reaktion des überempfindlichen Organismus ist, welche die neu eindringenden Tuberkelbacillen am Wachstum hindert, sprechen RÖMER (1) mit seinem Mitarbeiter JOSEPH (1), v. BAUMGARTEN, BR. LANGE (1, 3) u. a., denen auch ich mich anschließe, von einer Tuberkuloseimmunität. Das mag manchem insofern paradox erscheinen, als man im allgemeinen in der Tuberkulose eine Krankheit erblickt, die, wie es die sehr oft schließlich zum Tode führenden Nachschübe zeigen, keine Immunität hinterläßt. Diese Beobachtungen widerlegen die Existenz einer künstlich zu erzeugenden Tuberkuloseimmunität aber keineswegs; sie beweisen nur, daß die Immunität gegen die Tuberkulose keine absolute ist. Ob es überhaupt eine absolute künstliche Immunität gegen Krankheitserreger und ihre Gifte gibt, ist mindestens fraglich. Auch die gegen Tetanusgift hoch immunisierten Kaninchen, die gegen die wirksamsten Starrkrampfgifte sich bei üblichen Applikationsweisen scheinbar als absolut immun erweisen, erliegen einer endoneuralen Einverleibung und sind in dieser Richtung kaum widerstandsfähiger als nicht vorbehandelte Tiere (MEYER und RANSOM). Also auch die Immunität gegen Tetanusgift ist nur eine relative wie auch die gegen Tuberkulose und wohl alle Krankheitserreger und ihre Gifte. Mit RÖMER und JOSEPH verstehe ich unter Immunität den Zustand, der nach natürlicher oder künstlicher Einverleibung von Krankheitserregern oder Krankheitsgiften die nachweisbare Erkrankung oder den Tod eines Individuums unter Bedingungen verhindert, unter denen bei anderen Lebewesen der gleichen Art Erkrankung bzw. Tod eintritt. Daß eine solche Immunität auch gegen die Tuberkulose erzielt werden kann, ist Gegenstand nachfolgender Mitteilung. Hier sei nur aus dem Schrifttum an die Tuberkuloseschutzimpfversuche von RÖMER und JOSEPH (1) an Schafen, v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL, v. KOCH, SCHRÜTZ, NEUFELD und MESSNER sowie von KLIMMER an Rindern erinnert, in denen die immunisierten Tiere ohne Schaden solche Tuberkelbacillennengen vertragen haben, welche die Kontrolltiere in 4—8 Wochen an schwerer Tuberkulose töteten. Im KOCHSchen Grundversuch an Meerschweinchen ist der Schutz beschränkt, und es besteht nur gegen eine relativ schwache Reinfektion, die unvorbehandelte Meerschweinchen noch schwer krank macht, eine völlige Immunität. Immerhin ist der Schutz recht beträchtlich und ist nach RÖMER um mindestens das 10 000fache erhöht. Auch hier spreche ich, soweit ein Schutz erreicht wird, von einer Immunität und es erscheint mir nicht zweckmäßig, den Gebrauch des Wortes Immunität von der Höhe des erzeugten Schutzes abhängig zu machen. Eine geringe Immunität als „erhöhte Widerstandsfähigkeit oder erhöhte Resistenz“ zu bezeichnen, ist insofern nicht angebracht, als diese Benennung nach dem bisherigen Sprachgebrauch zur Bezeichnung *nichtspezifischer Erhöhung* der Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen dient. Bei dem Tuberkuloseschutz sind aber die Lebewesen spezifisch gegen die Tuberkelbacilleninfektion in einer Weise widerstandsfähiger geworden, wie dies durch unspezifische Mittel nicht zu erreichen ist. Auch der Ausdruck „relative Immunität“ ist, da jede künstliche Immunität eine relative ist, ein zweckloser Pleonasmus.

A. Die Unschädlichkeit der Tuberkuloseimpfstoffe.

Die *Unschädlichkeit eines spezifischen Tuberkuloseimpfstoffes* kann erreicht werden:

1. durch Abtötung,
2. durch Abschwächung der Tuberkelbacillen.

1. Das Abtöten der Tuberkelbacillen.

Das Abtöten der Tuberkelbacillen muß zur möglichsten Erhaltung ihrer antigenen Eigenschaften tunlichst schonend geschehen, z. B. durch mehrstündiges Erhitzen auf 53°, längere Einwirkung schwacher bactericider Stoffe usw.

2. Die Abschwächung der Tuberkelbacillen.

Die Abschwächung der Tuberkelbacillen bis zu ihrer Unschädlichkeit habe ich in den letzten 30 Jahren eingehend untersucht. Wie ich bereits 1902 zeigen konnte, gelingt es, auch den Tuberkelbacillus künstlich abzuschwächen, was heute wohl allseitig zugegeben wird, damals aber noch von maßgebender Seite bestritten wurde. Die Abschwächung der Tuberkelbacillen bei Erhaltung der Lebensfähigkeit ist auch tatsächlich nicht so leicht durchführbar. Die Grenzwerte für die Abschwächung der Tuberkelbacillen liegen sehr nahe limes Tod, und eine schrittweise Abschwächung wird durch das langsame Wachstum der Tuberkelbacillen sehr erheblich erschwert. Es ist ein großes Maß von Geduld und Ausdauer bei diesen Untersuchungen erforderlich. Erst nach manchen vergeblichen Versuchen gelang es mir 1902, den Tuberkelbacillus bei Erhaltung seiner Lebensfähigkeit derart abzuschwächen, daß er für Menschen und Tiere ungefährlich wurde. Es ist dies wohl die erste erfolgreiche künstliche Abschwächung des Tuberkelbacillus gewesen. Während die erstmalige Abschwächung nach dem Vorbilde PASTEURS bei der Abschwächung der Schweinerotlaufbakterien durch Kaninchenpassagen gleichfalls durch Tierpassagen erreicht wurde, zeigten meine weiteren Arbeiten, daß der Tuberkelbacillus auch durch *physikalische und chemische Einflüsse* abgeschwächt werden kann.

Um ein Beispiel in dieser Richtung anzuführen, erwähne ich einen Menschentuberkelbacillenstamm, der frisch aus dem Körper herausgezüchtet schon in einer Menge von $\frac{1}{10\ 000\ 000}$ mg bei Meerschweinchen in wenigen Wochen eine schwere, tödlich verlaufende Tuberkulose hervorrief. Durch die fortschreitende Abschwächung stieg die kleinste noch krankmachende Dosis allmählich auf $\frac{1}{100\ 000}$, $\frac{1}{1000}$, $\frac{1}{10}$, 1 mg reine Bacillenmasse und darüber. Die Tuberkelbacillen wurden so weit abgeschwächt, daß die Meerschweinchen und Kaninchen gegenüber der Dosis für Rinder eine weit größere relative Menge bei gleicher Applikationsweise wie beim Menschen und Rind vertragen.

Meerschweinchen, die mit diesen Tuberkulose nicht mehr hervorrufenden Tuberkelbacillen vorbehandelt sind, reagieren auf eine nach einem Monat und später mit Tuberkulin bzw. Phymatin vorgenommene Intracutanreaktion deutlich positiv. Die einmal unschädlich gewordenen Tuberkelbacillen erlangen nach bisher 30jähriger Beobachtung weder im lebenden Körper nach einer der praktischen Nutzenanwendung entsprechenden Einverleibung, noch in der Kultur eine erhöhte schädliche Virulenz wieder.

Nachdem einmal der Weg der Abschwächung gezeigt worden ist, stößt diese heute auf keine Schwierigkeiten mehr. Außer höherer Temperatur (53°) und wasserentziehenden Mitteln in Form von Lösungen von Neutralsalzen, wasserlöslichen Kohlehydraten und Carbamid in höherer Konzentration eignen sich

hierzu auch Milzsaft (SCHRÖDER), Lymphknotenbrei (BARTEL, LIVIERATO, FONTES), Lysate von Organen (TREFICCIONI), Licht- (DI DONNA), ultraviolette (VICTOR und HENRY), Röntgen- und Radiumstrahlen (SCHRÖTLER), stark verdünnte Desinfektionsmittel (Formalin [M. RABINOWITSCH], Trypaflavin und Neutralrot [SHIGA]), Glycerin (HAWTHORN), Saponin (ARIMA, AOYAMA, OHNAWA), Lipoide (BARTEL, NEUMANN und LEIMSER), ölsäure Seifen (BARTEL, NEUMANN und LEIMSER, NOGUCHI usw.), destilliertes Wasser (BARTEL und NEUMANN), Papaverin und Carnoverin (LÖFFLER), Neurin und Lecithin (DEYCKE und MUCH, LOMINSKY), Galle (CALMETTE und GUÉRIN, GRIFFITH) usw. Wohl mehr oder weniger alle Einflüsse, welche den Tuberkelbacillus hinlänglich zu schädigen vermögen, schwächen ihn bei vorsichtiger Dosierung ab, bevor sie ihn töten. Um seine Lebensfähigkeit zu erhalten, ist die Abschwächung, wie bereits betont, schrittweise vorzunehmen und zwischen den einzelnen Abschwächungsabschnitten eine Fortzucht zwischenzuschalten. In gleicher Weise, wie Menschen-tuberkelbacillen bei sachgemäßer Anwendung bis zur Unschädlichkeit abgeschwächt wurden (s. o.), ist dies auch am Typus bovinus und gallinaceus durchgeführt worden. Wenn auch alle die Mittel, die eine Schädigung und schließlich Abtötung des Tuberkelbacillus bewirken, die Virulenz bis zur Unschädlichkeit mindern, so scheinen die Abschwächungsmittel aber in ihrem Immunisierungseffekt nicht gleichwertig zu sein [eigene Beobachtungen, SELTER (3), UHLENHUTH (4), ARIMA u. a.].

Eine Abschwächung der Tuberkelbacillen findet man nicht selten auch bei alten Laboratoriumsstämmen, die Jahre hindurch auf Nährböden fortgezüchtet worden sind (RAW, TRUDEAU, BALDWIN, PETROFF, LONG, BORREL, BOETZ und COULON, KIRCHNER u. a.). Unter anderem erwähne ich den Rindertuberkelbacillenstamm 18, der 1902 nach den Angaben BEHRINGs (1) und RÖMERs eine hohe Virulenz für Rinder und Meerschweinchen besaß. 1 mg Tuberkelbacillen tötete nach intravenöser Applikation Rinder an ausgedehnter Tuberkulose. Als dieser Stamm 1923 auf seine Virulenz nachgeprüft wurde, hatte er seine Pathogenität für Rinder verloren. Diese Versuchstiere vertrugen nunmehr 100 mg Tuberkelbacillen ohne Schaden. 1926 war die Virulenz noch weiter abgesunken (UHLENHUTH).

Auch in vivo, in alten abgekapselten und verkalkten Herden [SCHMITZ (1), UHLENBROOK (1), wie auch in alten Fällen von Lupus vulgaris [GRIFFITH (1)] nimmt die Virulenz vielfach langsam ab.

B. Die immunisierende Wirkung der Tuberkuloseimpfstoffe.

Die *immunisierende Wirkung* der Tuberkelbacillen scheint nach zahlreichen Beobachtungen [LANGE und LYDTIN, UHLENHUTH (4) usw. entgegen SELTER (3), CALMETTE und SCHÄFER u. a.] mit der Abnahme der Virulenz und Lebensfähigkeit nachzulassen.

1. Lebende virulente Tuberkelbacillen.

Lebende virulente Tuberkelbacillen vermögen wie der KOCHsche Grundversuch zeigt, gegenüber der Reinfektion einen kräftigen Schutz zu entfalten. ROBERT KOCH schreibt über den nach ihm benannten Grundversuch:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu ver-

heilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulcerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5—1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt dann eine flache Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbacillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens. Diese auffallende Wirkung kommt nun aber nicht etwa ausschließlich den lebenden Tuberkelbacillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetöteten, ganz gleich, ob man sie, wie ich es anfangs versuchte, durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siedehitze, oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht hat.

Nachdem diese eigentümliche Tatsache gefunden war, habe ich sie nach allen Richtungen hin weiter verfolgt, und es ergab sich dann weiter, daß abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbacillen, nachdem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen in großer Menge unter die Haut gespritzt werden können, ohne daß etwas anderes als eine lokale Eiterung entsteht¹. Tuberkulöse Meerschweinchen werden dagegen schon durch die Injektion von sehr geringen Mengen solcher aufgeschwemmten Kulturen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis innerhalb von 6—48 Stunden. Eine Dosis, welche eben nicht mehr ausreicht, um das Tier zu töten, kann eine ausgedehnte Nekrose der Haut im Bereich der Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung nun aber noch weiter verdünnt, so daß sie kaum sichtbar getrübt ist, dann bleiben die Tiere am Leben, und es tritt, wenn die Injektionen mit 1—2tägigen Pausen fortgesetzt werden, bald eine merkliche Besserung im Zustand derselben ein; die ulcerierende Impfwunde verkleinert sich und vernarbt schließlich, was ohne eine derartige Behandlung niemals der Fall ist; die geschwollenen Lymphdrüsen verkleinern sich, der Ernährungszustand wird besser und der Krankheitsprozeß kommt, wenn er nicht bereits zu weit vorgeschritten ist und das Tier an Entkräftung zugrunde geht, zum Stillstand.“

Der KOCHSche Grundversuch zeigt also, daß es eine Immunität gegen die Tuberkulose, und zwar gegen eine Tuberkuloseinfektion gibt; er bildet auch heute noch den Ausgangspunkt für die Impfungen gegen die Tuberkulose.

Dieser KOCHSche Grundversuch ist zuerst von BAUMGARTEN und seinen Mitarbeitern CZAPLEWSKI und ROLOFF (1897) und sodann von DELLA CELLA, DETRE-DEUTSCH, FEISTMANTEL, BAIL, RIST, KINDBERG und ROLLAND, BESANCON und SERBONNES usw. bestätigt und unter anderem vor allem von PAUL RÖMER (1), sowie RÖMER und JOSEPH (1) an Meerschweinchen und Schafen, von HAMBURGER an Meerschweinchen, von KRAUS und GROSS sowie KRAUS und VOLK an Affen, von COURMONT und LESIEUR sowie von LEWANDOWSKY, SELTER, LÖWENSTEIN und PRZYGODE, JAFFÉ und LÖWENSTEIN sowie KRAUSE an Meerschweinchen, von LEBER, BIELING und SCHWARZ an Kaninchen eingehend studiert worden. Die Reinfektion ist vorwiegend subcutan, von RÖMER zum Teil auch intracutan und cutan von HAMBURGER, KRAUS und GROSS, cutan von KLEINHANS vaginal, von LÖWENSTEIN, SCHIECK, CRUSIUS, BIELING und SCHWARZ in die vordere Augenkammer, von IGRSHEIMER conjunctival, subconjunctival und corneal, von BALDWIN und GARDNER, RÖMER, SELTER, LANGE usw. aerogen, von PATERSON intrapleural, von SOPER und DWORSKI intradural und von LONG

¹ Derartige Injektionen gehören zu den einfachsten und sichersten Mitteln, um Eiterungen zu erzeugen, welche frei von lebenden Bakterien sind.

intratesticulär vorgenommen worden. Als das Ergebnis dieser Untersuchungen kann gesagt werden:

Wenn zur Erstinfektion für die Versuchstierart vollvirulente Tuberkelbacillen verwendet werden, so muß 1. die Erstinfektion möglichst schwach sein, damit die Tuberkulose einen möglichst chronischen Verlauf nimmt und 2. der Zeitpunkt der Reinfektion möglichst lange Zeit nach der Erstinfektion gewählt werden. Die durch die Erstinfektion bewirkte Umstimmung oder mit anderen Worten der Durchseuchungsschutz ist um so höher, je älter die Tuberkulose ist. Dabei darf aber die Tuberkulose nicht so ausgedehnt sein, daß durch sie die allgemeine Widerstandsfähigkeit des Organismus beeinträchtigt wird. 3. Die Reinfektionsdosis darf eine gewisse Größe nicht überschreiten. Während gegen kleine Dosen der Reinfektion völlige Immunität bestehen kann, wird die Reinfektion mit mittleren Dosen nur abgeschwächt; gegen große Dosen versagt der Schutz und gegenüber massiven Dosen erweist sich das bereits tuberkulöse Tier sogar überempfindlich; es geht im Gegensatz zum normalen Tier an akuter Vergiftung zugrunde.

Zur Ausbildung des Impfschutzes bedarf es einer gewissen Zeit. BRUDNICKI stellte bei seinen Versuchen, bei denen er die Erst- und Reinfektion mittels Scarifikation der Haut an verschiedenen Körperstellen vornahm, fest, daß die 24 Stunden nach der Erstinfektion vorgenommene Reinfektionen wie die Erstinfektionen verliefen. Auch bei den am 3. Tage nach der Erstinfektion reinfizierten Meerschweinchen war nur eine sehr schwache Immunität in Form geringerer Schwellung der regionären Lymphknoten nachzuweisen. Dagegen führten die am 4. und 5. Tage nach der Erstinfektion ausgeführten Reinfektionen zu leichteren Veränderungen an der Scarifikationsstelle und den Lymphknoten als bei den mit demselben Material und in derselben Weise erstmals infizierten Kontrolltieren. Durch Reinfektion läßt sich also schon am 4. Tage nach der Erstinfektion, also schon eine erhebliche Zeit vor Ausbildung des Primärkomplexes, eine Immunität des tuberkulösen Meerschweinchenorganismus feststellen. Je größer die Zeitspanne zwischen Erst- und Reinfektion ist, desto ausgesprochener ist die Immunität. Diese Befunde decken sich mit früheren Angaben von HAMBURGER, der im Tierversuch am 5. bis 6. Tage nach der Tuberkuloseinfektion eine Tuberkulinallergie nachweisen konnte. Dagegen konnten B. LANGE und LYDTIN 14 Tage nach der Erstinfektion einen Impfschutz noch nicht, sondern erst nach 3—5 Wochen beobachten.

RÖMER hat den KOCHSchen Grundversuch noch dahin erweitert, daß er auch bei spontan tuberkulösen Meerschweinchen Immunität gegen die künstliche Reinfektion feststellen konnte. Die gleichen Beobachtungen machte CALMETTE an tuberkulösen, d. h. auf Tuberkulin reagierenden Rindern, die er intravenös und subcutan reinfizierte. Daß CALMETTE seine Versuchsergebnisse falsch auslegte und die Immunität nicht auf die spontane Tuberkulose, sondern auf die Tuberkulineinspritzung zurückführte, ändert an den Ergebnissen nichts. Auch von BEHRING, von HUTYRA, VALLÉE und FINZI haben Infektionsversuche an spontan tuberkulösen Rindern durchgeführt. FINZI konnte bei 8 tuberkulösen Rindern, die er subcutan mit Rindertuberkelbacillen infizierte, in keinem einzigen Falle ein Haften der Reinfektion beobachten. Ferner prüfte RÖMER die Immunität künstlich tuberkulöser Meerschweinchen gegen die natürliche Infektion durch Fütterung und, wie auch BALDWIN und GARDNER, SELTER, LANGE und

Mitarbeiter, durch Inhalation. Er konnte auch hier einen guten Durchseuchungsschutz feststellen. HAMBURGER und TOJOFOKU kamen am Meerschweinchen sowie BIELING und SCHWARZ am Kaninchen zu gleichen Ergebnissen.

Auch aus dem täglichen Leben wissen wir, daß eine mäßige tuberkulöse Erstinfektion einen gewissen Schutz vor weiteren Infektionen gewährt (MARFAN, RANKE, NIEBERLE u. a. entgegen LYDTIN und BR. LANGE). Beispiele solcher *Durchseuchungsimmunität* sind bei Mensch und Rind nicht selten. Die durch die Erstinfektion herbeigeführte Umstimmung bildet einen beachtlichen natürlichen Schutz gegen die Tuberkulose. Kommen dagegen Glieder tuberkulosefreier Völkerschaften (METSCHNIKOFF, BURNET und TARASEWITSCH, DEYCKE, HEINEMANN, KÜLZ, BORREL, KERSTEN, SALECKER, ZIEMANN, KOPP, M. MAYER, BUISSON, BUSNELL, PEPPER, CALMETTE, RÖMER, WESTENHÖFER) oder Rinderrassen (Kanalinselvieh) in tuberkuloseverseuchte Gebiete, so fallen sie leicht der Ansteckung und einer schweren, rasch tödlich verlaufenden Erkrankung anheim. Bei dem schweren Verlauf der Tuberkulose bei den Naturvölkern spielen neben der Durchseuchungsimmunität selbstverständlich auch noch manche Umweltfaktoren sowie die noch nicht zur Wirkung gelangte Auslese [BR. LANGE (2)] eine beachtliche Rolle, auf die ich aber an dieser Stelle nicht eingehen kann. Auch die Säuglingstuberkulose ist hier zu erwähnen. Sie verläuft deshalb so oft anders als die Tuberkulose der Erwachsenen, weil die Tuberkuloseinfektion beim Säugling einen noch nicht tuberkuloseinfizierten Organismus trifft, was bei unseren Erwachsenen fast ausnahmslos der Fall ist¹. Eine Übertragung des Tuberkuloseschutzes von der Mutter auf das Kind erfolgt weder intrauterin noch durch die Milch, wie dies RÖMER (2) an Schafen nachgewiesen hat. Ähnliches wie für die Glieder tuberkulosefreier Völkerschaften und Rinderrassen gilt auch für die Affentuberkulose in den zoologischen Gärten.

Bei den mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, Schafen und Rindern ruft eine zweite, nicht zu starke Infektion keinen Primäraffekt und keine regionäre Drüsenerkrankung hervor. Auch in *zeitlicher* Hinsicht besteht zwischen Erstinfektion und Reinfektion ein prinzipieller Unterschied. Bei der Erstinfektion dauert es mindestens 8 Tage, bis der Erfolg sichtbar wird, dagegen entwickelt sich bei der Reinfektion schon in einem Tag eine markante akute Entzündung, die um so heftiger auftritt, je größer die Reinfektionsdosis ist. Solange also die Infektionskrankheit chronisch verläuft, wie dies bei der Erstinfektion der Fall zu sein pflegt, wird der Organismus mit ihr nicht fertig, erst wenn er sich, wie bei der Reinfektion der akuten Entzündung bedient, gelingt dem Organismus die Besiegung der Krankheitserreger. Am Orte der Reinfektion setzt eine akute Entzündung mit leukocytärer Exsudation rasch und stürmisch ein. Sie führt in kurzer Zeit zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes um den Reinfektionsherd. Der Eiter bricht bald

¹ RÖMER schreibt: „Eine schwache Erstinfektion, die im übrigen die Gesundheit nicht alteriert, schützt gegen die verhängnisvollen Folgen der unter den heutigen epidemiologischen Verhältnissen unvermeidbaren Neuinfektionen.“ Er wie auch HAMBURGER (2) hält auf Grund seiner Beobachtungen tuberkulöse Individuen gegenüber einer Neuinfektion für immun, beide sind sich aber mit Recht des relativen Charakters dieser Immunität bewußt. HAMBURGER (2) ist der Überzeugung, daß die Menschen, welche nach seinen Feststellungen mit 12 Jahren bereits fast alle eine Tuberkuloseinfektion aquiriert haben, in ihrem weiteren Leben sicherlich noch oft Tuberkelbacillen aufnehmen. „Wäre nun ein solcher Mensch gegen die nachfolgenden Tuberkuloseinfektionen so empfindlich wie gegen die erste, so müßten wir bei seiner Sektion doch eine ganze Menge von abgeheilten tuberkulösen Herden finden: wir finden aber doch oft nur einen solchen Herd.“ In Lungenheilstätten beobachtet man nicht, daß leichtere Fälle von schweren erfolgreich infiziert werden.

Nach ANDVORD entstehen 70—80% aller Tuberkulosefälle im Kindesalter, und die im Kindesalter durchgemachte Infektion erzeugt eine gewisse Immunität, so daß eine weitere Ansteckung im Alter für gewöhnlich nicht mehr erfolgt.

Nach CALMETTE (2) sind tuberkulöse Rinder auch unter natürlichen epizootischen Bedingungen gegen eine weitere natürliche Infektion geschützt.

nach außen durch, und an die Ausstoßung der eitrigen Zerfallsmassen schließen sich unmittelbar Abheilungsvorgänge an.

Das *Wesen der Tuberkuloseimmunität* ist noch nicht genügend geklärt. Die *Bacteriolysine*, die nach EHRLICH'S Arbeiten bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten eine gewisse Bedeutung besitzen, dürften bei der Tuberkulose nach den Untersuchungen von BURNET, BRAATZ, RÖMER, KIRCHNER usw. entgegen KRAUS und HOFER nicht beteiligt sein. Nach den eingehenden Untersuchungen, die auf meine Veranlassung HAUPT vornahm, sind wirksame humorale Schutzstoffe im Serum wiederholt vorbehandelter Versuchstiere im Kaninchen- und Meerschweincheninfektionsversuch nicht nachweisbar. HAUPT konnte auch im Tuberkuloseserum Höchst und Tuberkuloseserovaccin Höchst (S.B.E.) nach RUPPEL und RICKMANN, Siero-Vaccino Bruschetti auf Versuchstiere übertragbar Schutzstoffe nicht nachweisen, während RUPPEL und RICKMANN mitteilten, daß ihr durch Behandlung tuberkulinüberempfindlicher Pferde, Maultiere und Rinder mit lebenden Tuberkelbacillen und Tuberkelbacillenderivaten erhaltenes Serum außer Agglutininen, Präcipitinen, Amboceptoren und Bakteriotropinen auch im Meerschweinchenversuch deutlich präventiv und kurativ wirksame Stoffe enthalten haben soll. Agglutinine und im Komplementbindungsversuch nachweisbare Amboceptoren sind im Serum tuberkuloseimmuner Tiere wiederholt festgestellt worden. Diese Antikörper können aber nach den Untersuchungen von RÖMER und JOSEPH (2) im Serum auch bei sicher immunen Tieren vollkommen fehlen. Irgendeine Antikörperwirkung, die dem Mechanismus der Tuberkuloseimmunität verständlich macht, konnten RÖMER und JOSEPH nicht finden. Auch sie (1 und 2) haben, wie ebenfalls UHLENHUTH, SCHROEDER und MOHLER u. a. vergeblich versucht, im Blutserum *sicher tuberkuloseimmuner Tiere* auch nur eine Spur antiinfektiöser Wirkung zu finden. Sie knüpfen die naheliegende Bemerkung daran, daß diese Tatsache „angesichts der Empfehlungen so zahlreicher „Tuberkuloseheilsera“ doch recht zu denken gibt“. Über weitere Mißerfolge mit spezifischem Serum berichten u. a. DAREMBERG, REDOU und CHENOT, LÖWENSTEIN, BALDWIN, MAFFUCCI und DI VESTEA. Am Kampf des tierischen Organismus gegen die Tuberkulose ist vielmehr die Phagocytose der *cellulären* Elemente, der Leukocyten und Reticuloendothelien, in erster Linie beteiligt, was durch den Tierversuch vielfach gezeigt worden ist.

Nach den Untersuchungen UNGERMANN'S scheint der *opsonische Index*, d. h. also der Gehalt an Opsoninen, die bei der Phagocytose sonst eine große Rolle spielen, weder für die angeborene noch für die erworbene Tuberkuloseimmunität ohne weiteres einen Maßstab zu bieten.

Im allgemeinen faßt man den Schutz gegen die Tuberkulose als eine *Injektions-* oder *Präsensimmunität* auf und will damit zum Ausdruck bringen, daß der Schutz nur solange anhält, als Tuberkelbacillen im Körper vorhanden sind. Diese Annahme stützt sich vor allem auf die Versuche von DOLD sowie von KRAUS und VOLK.

DOLD (3) impfte 50 Meerschweinchen intracutan mit 1 mg sehr schwach virulenter Tuberkelbacillen; 30 Tage später entfernte er bei 40 Tieren die Impfstelle und die regionären Lymphknoten. Die übrigen 10, nicht operierten Meerschweinchen dienten als Kontrolle für die erfolgreiche Erstinfektion. Sie wiesen bei der Sektion sehr langsam fortschreitende Tuberkulose auf. Von den 40 operierten Meerschweinchen überstanden 34 den Eingriff, 24 von ihnen wurden 10 Wochen nach erfolgter Exstirpation mit Tuberkulin geprüft, wobei 3 zweifelhaft und 21 sicher negativ reagierten. Nochmals 4 Wochen später wurden sie neben

5 Kontrolltieren mit $\frac{1}{20}$ mg virulenter Tuberkelbacillen intracutan geimpft. Die übrigen 10 operierten Meerschweinchen dienten als Kontrolle für die erfolgreiche Operation. Sie wurden 12 Monate nach der Exstirpation getötet und frei von Tuberkulose gefunden. Die operierten und reinfizierten verhielten sich wie die mit ihnen infizierten normalen Meerschweinchen; sie zeigten eine schwere allgemeine Tuberkulose, also keine erhöhte Widerstandsfähigkeit.

Ferner impfte DOLD 40 weitere Meerschweinchen mit nur 0,1 mg sehr schwach virulenter Tuberkelbacillen intracutan. Davon wurden nach Rückbildung der lokalen Erscheinungen an der Impfstelle und an den regionären Lymphknoten 20 Meerschweinchen 5 Monate nach der ersten Impfung mit Tuberkulin geprüft. Es reagierten 2 Tiere zweifelhaft, die übrigen 18 negativ. Diese negativ reagierenden Tiere wurden nebst 5 Kontrollen 4 Wochen später mit $\frac{1}{20}$ mg virulenter Tuberkelbacillen auf der anderen Seite intracutan geimpft. Es entwickelte sich bei den reinfizierten und den Kontrolltieren eine gleich schnell zum Tode verlaufende, allgemeine Tuberkulose. Eine erhöhte Widerstandsfähigkeit bestand also bei den reinfizierten Meerschweinchen nicht.

Die restierenden 20 nur mit den sehr schwachen Tuberkelbacillen geimpften Meerschweinchen wurden $1\frac{1}{2}$ Jahr nach dieser Infektion tuberkulinisiert. Es reagierte kein Tier und bei der bald darauf erfolgten Sektion erwiesen sich alle frei von Tuberkulose. Die erste Infektion war spontan ausgeheilt, als, wie DOLD bemerkt, die zweite Infektion mit den virulenten Tuberkelbacillen an den anderen Meerschweinchen ausgeführt wurde. DOLD schließt daraus, daß eine vollkommen ausgeheilte Tuberkulose nach einer leichten und kurz dauernden Infektion mit schwach virulenten Tuberkelbacillen keinen Schutz gegen eine Reinfektion mit virulenteren Tuberkelbacillen verleiht.

Bei den erfolgreichen KOCHSchen Grundversuchen an Meerschweinchen wurden zur Reinfektion wesentlich geringere Mengen (etwa $\frac{1}{100\,000}$ mg) als in den DOLDSchen Versuchen (hier 0,05 mg) verwendet. Es ist sehr gut möglich, daß der unbefriedigende Ausfall der Immunitätsprüfung nicht auf ungenügenden Schutz infolge Ausheilung des tuberkulösen Prozesses sondern auf eine zu hohe Reinfektionsdosis zurückzuführen ist. Die Beweiskraft der in gleicher Richtung sich bewegenden Versuche von KRAUS und VOLK an Affen leidet darunter, daß sie nur an 2 Affen ausgeführt worden sind.

Den Versuchen von DOLD, KRAUS und VOLK stehen die von WILLIS, VALTIS und SAENZ, BALDWIN und A. K. KRAUSE sowie SCHNIEDER gegenüber.

WILLIS impfte Meerschweinchen mit einem derart schwach virulenten Tuberkelbacillensamm, daß dieser zwar tuberkulöse Herde hervorrief, die sich aber im Laufe von Monaten zurückbildeten und nach etwa 2 Jahren kaum mehr nachweisbar waren. WILLIS reinfizierte die Tiere nebst Kontrollen 30 Monate nach der ersten Impfung mit virulenten Tuberkelbacillen. Die Kontrollen zeigten bei der Sektion generalisierte Tuberkulose, während die vorbehandelten nur Veränderungen in den regionären Lymphknoten aufwiesen. WILLIS beobachtete weiter, daß mit fortschreitender Ausheilung der Tuberkulose die Tuberkulinempfindlichkeit nachließ. Nach 2 Jahren genügte die doppelte und nach 27 Monaten im allgemeinen die 5fache Tuberkulindosis zur Auslösung einer positiven Reaktion nicht mehr. Nach einer intravenösen Reinfektion fiel die Tuberkulinprobe schon am 4. Tage wieder positiv aus, während bei nicht vorbehandelten Meerschweinchen dies erst am Ende der 2. Woche der Fall war.

SCHNIEDER impfte einige Kaninchen corneal mit schwach virulenten Tuberkelbacillen und reinfizierte sie nach vollständiger Rückbildung der entstandenen lokalen tuberkulösen Affektion nach mehreren Monaten an der gleichen Stelle mit virulenten Tuberkelbacillen. Es entstand eine örtliche akute Entzündung, die in mehreren Fällen eine ausgesprochene Tendenz zur Demarkierung und Abstoßung des infizierten Gewebes zeigte.

Diese Vorgänge verliefen durchaus im Bilde des KOCHSchen Grundversuches, nur daß es sich bei den vorliegenden Versuchen um eine Reinfektion in *abgeheilte* Herde und *nichttuberkulösen* Organismus handelte. Ähnlich starke Reaktionen konnte SCHNIEDER bei mit anderen Stämmen vorbehandelten Tieren, also bei nichthomologer Erst- und Zweitinfektion nicht beobachten.

2. Abgeschwächte unschädliche Tuberkelbacillen.

Der KOCHSche Grundversuch ist, wie schon erwähnt, auch an anderen Tierarten, so Kaninchen, Schafen und Rindern mit für diese Tierarten zum Teil nur *schwach und selbst gar nicht virulenten Tuberkelbacillen* durchgeführt worden. So impften v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL sowie ROBERT KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER mit ihrem aus Menschentuberkelbacillen bestehenden *Bovovaccin* bzw. *Tauruman* Rinder intravenös. Als sie diese so vorbehandelten Tiere neben frischen, tuberkulosefreien Kontrollrindern etwa $\frac{1}{4}$ Jahr später mit Rindertuberkelbakterien intravenös infizierten, gingen die nicht vorbehandelten Kontrolltiere an einer schweren Lungentuberkulose in 3—4 Wochen zugrunde, während sich die vorbehandelten rasch wieder erholten und bei der nach einigen Monaten vorgenommenen Schlachtung sich dank der vorausgeschickten Immunisierung mehr oder weniger frei von Tuberkulose erwiesen. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch PEARSON und GILLILAND mit ihrem ebenfalls aus menschlichen Tuberkelbacillen bestehendem Impfstoff, ferner THOMASSEN ARLOING, HUTYRA, LIGNIÈRES, BAUMGARTEN u. a.

Das *Bovovaccin* und *Tauruman*, die vorübergehend auch in der tierärztlichen Praxis zur Schutzimpfung der Rinder gegen die Tuberkulose Verwendung fanden, bilden den Übergang von virulenten Tuberkelbacillen zu *unschädlichen, abgeschwächten* Bakterien. Bovovaccin und Tauruman bestehen, wie schon erwähnt, aus Menschentuberkelbacillen. Diese sind zwar für Menschen und auch für Meerschweinchen pathogen, rufen aber in mäßigen Mengen beim Rind (und Kaninchen) im allgemeinen keine Tuberkulose hervor. Sie sind also trotz ihrer Virulenz für Menschen und Meerschweinchen gleichsam natürlich bis zur Unschädlichkeit für Rinder abgeschwächte Tuberkelbacillen, was sehr beachtlich und wesentlich ist. Die erwähnten Versuche von v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL, KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER, ferner von KERN, TE HENNEPE, BAUMGARTEN und seinen Mitarbeitern HEGLER, DOLD, DIBBELT u. a. zeigen also, daß auch durch lebende für die betreffende Tierart, bei der sie Verwendung finden, *avirulente Tuberkelbacillen* ein erheblicher Schutz gegen die für die betreffende Tierart virulenten Tuberkelbacillen hervorgerufen werden kann. Es ist also die weitverbreitete Ansicht, daß avirulente Tuberkelbacillen eine Immunität gegen die Tuberkulose nicht erzeugen können, nicht richtig. Vielmehr kann eine Vorbehandlung mit avirulenten Tuberkelbacillen, wie gezeigt, sehr wohl einen Schutz gegen eine nachfolgende Infektion verursachen. Aber keineswegs alle in die Gruppe der säurefesten Bakterien (*Mycobacterium*) gehörigen Mikroorganismen eignen sich zur Immunisierung gegen den Typus *humanus* und *bovinus*. So hat sich der *Geflügeltuberkelbacillus*, trotzdem er für Rinder und Kaninchen (sowie auch für Menschen) pathogen ist, zur Immunisierung gegen die mammaliären Tuberkelbacillen als ungeeignet erwiesen [RÖMER (1), KRAUS und GROSS, GRANCHER und LEDOUX-LEBARD, HÉRICOURT und RICHET, GRANCHER und MARTIN, TRUDEAU, v. SCHWEINITZ, KRAUS und VOLK]. Er steht den Säugetiertuberkelbacillen schon zu fern¹ und erst recht gilt das von

¹ In dieser Richtung sei auf die von mammaliären Tuberkelbacillen abweichenden biologischen Verhältnisse des Typus *gallinaceus* hingewiesen. Ferner ist das mit Geflügeltuberkelbacillen hergestellte Tuberkulin zu allergischen Reaktionen für durch Säugetiertuberkelbacillen hervorgerufene Prozesse ungeeignet und umgekehrt. Die mit Typus *humanus* oder *bovinus* infizierten Meerschweinchen lösen im PFEIFFERSchen Versuch nur die Säugetier-, nicht aber die Geflügeltuberkelbacillen auf und umgekehrt, wie KRAUS und HOFER entgegen NEUFELD (1) berichten.

den *Kaltblütertuberkelbacillen* und den *säurefesten Saprophyten*. So gelang es u. a. UHLENHUTH und JÖTTEN nicht, mit *Schildkrötentuberkelbacillen*, die sie von KÜSTER bezogen hatten, und mit *säurefesten Milchbacillen*, DIEUDONNÉ mit *Froschtuberkelbacillen*, LIBBERTZ und RUPPEL, ORTH und RABINOWITSCH, WEBER und TITZE, UHLENHUTH, LANGE und KERSTEN mit FRIEDMANN's *Schildkrötentuberkelbacillen*, KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER mit *Timothee-*, *Pseudoperlsucht-* und *Blindschleichtuberkelbacillen*, KLEMPERER mit säurefesten *Milch-* und *Grasbacillen*, MÖLLER mit *Timothee-*, *Gras-*, *Pseudoperlsucht-* und *Blindschleichtuberkelbacillen* und KLIMMER mit *Blindschleichenbacillen* eine nur einigermaßen befriedigende Resistenz zu erzielen. Mit den *Paratuberkelbacillen*, dem Erreger der JOHNESCHEN Seuche bei Rindern, konnte HOLTH eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber Tuberkelbacillen erzielen.

Der Grund der vorerwähnten Mißerfolge mit Kaltblütertuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten liegt in erster Linie darin, daß die Kaltblütertuberkelbacillen und die säurefesten Saprophyten den Säugetiertuberkelbacillen viel zu fern stehen. Es liegen diese Verhältnisse bei diesen Mykobakterien etwa so, wie in der Typhus-Paratyphus-Coligruppe, auch hier immunisiert z. B. das Bacterium coli nicht gegen Typhus- oder Schweinepestbakterien. In der Literatur hat man vielfach alle avirulenten Mykobakterien in einen Topf geworfen, gleichgültig, ob es sich um abgeschwächte Menschen- oder Rindertuberkelbacillen, um Geflügel- oder Kaltblütertuberkelbacillen oder um säurefeste Saprophyten handelte und die Mißerfolge, die mit letzteren erhalten wurden, häufig verallgemeinert und auch auf die abgeschwächten Säugetiertuberkelbacillen übertragen. Das ist nicht angängig. Zur Erzielung eines Immunitätserfolges sind abgeschwächte Bakterien derselben Art tunlichst desselben Typus zu verwenden, der die betreffende Krankheit verursacht, so gegen den Typus humanus abgeschwächte Menschentuberkelbacillen, gegen den Typus bovinus abgeschwächte Rindertuberkelbacillen und gegen den Typus gallinaceus abgeschwächte Geflügeltuberkelbacillen. Bei den nahen Beziehungen der mammaliären Tuberkulose untereinander spielt die Typenfrage eine untergeordnete Rolle, ist aber bei der Geflügeltuberkulose von ausschlaggebender Bedeutung.

Da man den lebenden Bakterien wohl mit Recht eine besser immunisierende Wirkung als den abgetöteten beimißt, sind die abgeschwächten Tuberkelbacillen im lebenden Zustand zur Impfung zu verwenden.

Die Ergebnisse der Immunitätsprüfungen an mit abgeschwächten Säugetiertuberkelbacillen vorbehandelten Tieren sind verschieden ausgefallen. Gut waren sie bei den Versuchen von BALDWIN, LEROY, GARDNER, TURDEAU u. a. mit einem stark abgeschwächten Tuberkelbacillenstamm, der bei Meerschweinchen nur zu einer regionären Drüsenerkrankung führte. Er schützte Meerschweinchen gegen eine 18 Monate später vorgenommene Inhalationsinfektion mit virulenten Tuberkelbacillen. Auch SELTER hatte bei Rindern mit abgeschwächten Rindertuberkelbacillen gegen eine natürliche Infektion Erfolge aufzuweisen. Mit bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Tuberkelbacillen erzielten LEVY, BLUMENTHAL und MARXER, ferner NOGUCHI, HAWTHORN, ARIMA, AOYAMA und OHNAWA, HAWTHORN, sowie BARTEL und HARTL gleichfalls gute Immunisierungsergebnisse. Schließlich sind vor allem auch die Versuche von CALMETTE und seinen Mitarbeitern, ferner von GERLACH, KRAUS usw. hier zu nennen, ohne daß ich auf sie bei dem beschränkten Raume näher eingehen kann. Auf meine eigenen hier mitzuerwähnenden Arbeiten über die Immunisierung mit

abgeschwächten Tuberkelbacillen komme ich auf S. 31 zurück. Dagegen hatte RÖMER bei der Immunisierung mit Geflügeltuberkelbacillen (!) gegen Säugtiertuberkulose aus den schon dargelegten Gründen Mißerfolge. UHLENHUTH, MÜLLER und GRETHMANN benutzten zur Impfung von Rindern einen 25 Jahre lang im Laboratorium fortgezüchteten, für Meerschweinchen nur noch schwach pathogenen Rindertuberkelstamm und erreichte damit keinen Schutz gegen eine 10 Monate lange, „ausgesucht schwere“ natürliche Infektion.

Da die zur Impfung benutzten „abgeschwächten“ Tuberkelbacillen vielfach auf ihre Lebensfähigkeit nicht geprüft und in abgeschwächtem Zustande nicht fortgezüchtet worden sind, verwischt sich bei diesen Immunisierungsversuchen vielfach die Grenze zwischen abgeschwächten und abgetöteten Tuberkelbacillen. Sicher ist ein Teil der Versuche mit angeblich abgeschwächten Tuberkelbacillen in Wirklichkeit mit abgetöteten durchgeführt worden. Daneben liegen aber auch Versuche mit sicher *abgetöteten Tuberkelbacillen* vor.

3. Abgetötete Tuberkelbacillen.

Die *Abtötungsverfahren* sind vielfach derart rigoros durchgeführt worden, daß man sich nicht zu wundern braucht, daß mit der Abtötung auch die antigene immunisierende Wirkung mit zerstört ist. So tötete STERNBERG und UHLENHUTH (5) die Tuberkelbacillen mit strömendem Dampf (2 Stunden), R. KOCH, DAREMBERG, CALMETTE, CALMETTE und GUÉRIN, LIGNIÈRES, ROSENEAU und ANDERSON, HÉRICOURT und RICHEL durch Erhitzen auf 70—100° (Kochen). LÖFFLER erhitzte die getrockneten Tuberkelbacillen auf 150—180° und UHLENHUTH (5) 1/2 Stunde auf 150°. Die Erfolge waren unbefriedigend. MOUSSU und GOUPIL ließen Chlor (EAU DE JAVELLE), VALLÉE Jod, RAPPIN Natriumfluorid einwirken. LÖWENSTEIN setzte die Tuberkelbacillen ein Jahr lang Luft und Tageslicht aus oder ließ Glycerinbouillonkulturen durch 4 Jahre lange Aufbewahrung spontan absterben oder vertrieb Glycerinbouillonkulturen in Galle und sterilisierte sie im strömenden Dampf. Die Tuberkelbacillen wurden auszentrifugiert, gewaschen und so zur Impfung verwendet. DI DONNA tötete die Tuberkelbacillen durch direktes Sonnenlicht ab. NOGUCHI und ZEUNER (Tebesapin) schüttelten die Tuberkelbacillen mit Natriumoleinatlösung 6 Tage, erhitzen sie 1 Stunde im Wasserbad auf 70° und schüttelten sie nochmals 3 Tage im Schüttelapparat. DEYCKE und MUCH verwendeten zur Lösung der Tuberkelbacillen Cholin, Milchsäure und Neurin, SALIMBENI Monochlorhydrin. SEIFFERT schließt die Tuberkelbacillen im Vakuum bei 45° mit Natronlauge und Aceton auf, wobei die säurefesten Bestandteile der Tuberkelbacillen schnell gelöst und durch die Natronlauge teilweise verseift werden. Vielfach wurden die rigoros abgetöteten Tuberkelbacillen noch mit Methyl- und Äthylalkohol, Äther, Benzin, Toluol, Xylol, Aceton, Petroläther (v. BEHRING, CALMETTE), Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen [ARONSON, UHLENHUTH (4)], 15—20%igem Antiformin [UHLENHUTH (4) sowie UHLENHUTH und JOETTEN, DREYER, GRASSET, u. a.) extrahiert. Die Erfahrung lehrt hingegen, daß ein wirksames Immunisierungsmittel gegen die Tuberkulose nicht mit Hilfe stark modifizierter und physikalisch wie chemisch angegriffener Substanzen der Tuberkelbacillen herstellbar ist, sondern daß dasselbe nur in einer möglichst nativen, physikalisch und chemisch möglichst wenig geschädigten Leibessubstanz der Tuberkelbacillen gesucht werden darf (KOCH, SATA, KLIMMER, SELTER u. a.).

Werden große Mengen abgetöteter Tuberkelbacillen subcutan verimpft, so kommt es zur Absceßbildung (ROBERT KOCH u. a.). Ferner erwähnen GRANCHER, LEDOUX-LEBARD, STRAUSS und GAMALEIA, ABEL, KELBER u. a. Knötchenbildung in Lunge und Leber. Nach KISSMANN, MASUR u. a. erfolgt aber meistens keine Verkäsung, doch kann sie eintreten (STRAUSS und GAMALEIA, STERNBERG, KOSTRONITSCH usw.). Die Bildung von typischem tuberkulösem Gewebe (epitheloiden und Riesenzellen) ist schon durch Phosphatide der humanen Tuberkelbacillen zu erreichen, wie es die Injektionen von Tuberkelbacillen-Phosphatiden in den Glaskörper (GUILLERY) oder in die Bauchhöhle von Kaninchen (SABIN und DOAN) zeigen. Diese Wirkung der Tuberkelbacillen-Phosphatide beruht nach den Untersuchungen von ANDERSON und seinem Mitarbeiter RENFREW auf den Gehalt an Phthionsäure ($C_{22}H_{52}O_2$) (CHARGAFF).

Größere intravenöse Injektionen können in 4—22 Tagen zum Tode unter Abmagerung führen, was auch nach Verimpfung in die Bauchhöhle (in 17 bis 42 Tagen) zu beobachten ist. Auch durch tote Tuberkelbacillen wird eine echte tuberkulöse Gewebsstruktur erzeugt, die sich histologisch von der durch lebende Tuberkelbacillen erzeugten nicht unterscheidet, natürlich aber lokalisiert bleibt und rasch ausheilt (LÖWENSTEIN). Die mit den auf recht verschiedene Weise abgetöteten Tuberkelbacillen erhaltenen Ergebnisse waren, wie dies selbstverständlich erscheint, recht unterschiedlich. Befriedigend waren zum Teil die Erfolge ROBERT KOCHs; unter anderem schreibt er: „Werden abgetötete Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle von Versuchstieren gebracht, so ist es mir gelungen, auf diese Weise deutliche Immunität zu erzielen.“ Auch RAW, MARXER, VALLÉE, ROTHE und BIERBAUM, LEVY, BLUMENTHAL und MARXER, LÖWENSTEIN (mit 4 Jahre alten, spontan abgestorbenen Tuberkelbacillen), DEYCKE und MUCH, NOGUCHI, ZEUNER, BROLL (am Rind) sowie KLIMMER (1) hatten mehr oder weniger gute Erfolge aufzuweisen. Inwieweit die schlechten Ergebnisse von LIGNIÈRES, CALMETTE und GUÉRIN, TH. SMITH, UHLENHUTH, SELTER, DOLD, RÖMER (1) u. a. auf unzureichende Abtötung oder auf zu starke Infektion oder auf sonstige ungünstige Verhältnisse zurückzuführen sind, läßt sich heute vielfach nicht mehr feststellen.

Die *Immunität* ist sowohl im allgemeinen als auch im besonderen bei der Tuberkulose eine *relative Größe*, wie dies unter anderen aus dem KOCHschen Grundversuch hervorgeht. Nur innerhalb gewisser Grenzen gehaltenen Reinfektionen ist die Tuberkuloseimmunität gewachsen. Dies ist bei den Immunitätsprüfungen und bei der praktischen Verwertung der Tuberkuloseimmunsierung wohl zu beachten.

Bei den *Immunitätsprüfungen* hat man die Impfungen sowohl bei künstlicher als auch natürlicher Ansteckung vielfach zu starken Infektionen ausgesetzt und infolgedessen unbefriedigende Ergebnisse erhalten. Bei der *künstlichen Infektion* spielt nicht nur das Gewicht der Immunitätsprüfungsdosis eine Rolle, sondern auch die Virulenz der benutzten Tuberkelbacillen. Die Infektionsstärke ist eine Funktion von Gewicht und Virulenz. Bei der *natürlichen Infektion*, die man bei der Immunitätsprüfung geimpfter Rinder in den letzten Jahrzehnten bevorzugte, wurden die Impfungen meist Kopf gegen Kopf schwerkranken, offentuberkulösen Rindern an gemeinsamer oder getrennter Futterkrippe auf Monate hinaus dicht gegenübergestellt, um sowohl eine Inhalations- als auch eine Fütterungsinfektion durch Aufnahme ausgeworfener Sputummassen und

Ablecken der Nase der kranken Tiere herbeizuführen (WEBER und TITZE, UHLENHUTH). Die Impflinge wurden so monatelang gezwungen, Tag und Nacht ständig in dem mit Tuberkelbacillen geschwängerten Dunstkreise der schwer offentuberkulösen Tiere zu atmen, von letzteren angehustet zu werden und das mit tuberkulösen Auswurfsmassen infizierte Futter zu fressen. Obendrein war den Impflingen reichlich Gelegenheit geboten, die bei den Hustenstößen oft herausgeworfenen Massen von tuberkulösem Sputum aufzulecken. Die als Infektionsquellen dienenden offentuberkulösen Rinder waren oft so schwer krank, daß sie in einigen Wochen an offener Lungentuberkulose verendeten. Sie wurden sodann sogleich durch andere schwer offentuberkulöse Rinder ersetzt. Auf diese Weise wurden die Impflinge monatelang (10 Monate — UHLENHUTH) ständig mit recht erheblichen Mengen vollvirulenter Tuberkelbacillen bombardiert.

UHLENHUTH (4) scheint über die Infektionsstärke selbst Bedenken zu haben; er schreibt: „Wir haben bisher an die *künstliche* Immunisierung bisher vielleicht etwas zu hohe Ansprüche gestellt, ohne genügend zu berücksichtigen, daß die Natur uns auch keine sichere Immunität vormacht. Wir müssen froh sein, wenn es uns gelingt, die Säuglinge und Kälber unter den gewöhnlichen Verhältnissen auf diese Weise über die ersten *gefährlichen* Monate, vielleicht auch Jahre hinwegzubringen, bis die eigene Altersresistenz der eindringenden Infektion Herr wird.“

In der praktischen Tierhaltung werden niemals so hohe Anforderungen an den Impfschutz gestellt wie bei diesen künstlich und widernatürlich angeordneten „natürlichen“ Infektionsbedingungen. Diese „natürlichen“ Infektionsversuche bei den Immunitätsprüfungen stehen zu den praktischen Anforderungen in keinem Verhältnis mehr. Ist es für die Leistungen eines Tilgungsverfahrens für die Rindertuberkulose nicht genug, wenn ein stark tuberkulös verseuchter Bestand in einigen Jahren tuberkulosefrei wird? Bei keiner anderen Schutzimpfung läßt man die Impflinge Massen der betreffenden Krankheitserreger in der wirksamsten Form und auf den gefährlichsten Infektionswegen aufnehmen. Auch gegen Pocken geimpfte Menschen wird man nicht mit pockenkranken zusammen in ein Bett stecken. Nur unter den Verhältnissen der Praxis ist ein gerechtes Urteil möglich. Die forcierten „natürlichen“ Übertragungsversuche, die mit Rindern durchgeführt wurden, die mit Bovovaccin, Tauruman, Antiphymatol usw. geimpft waren, erinnern an die Prüfung des PASTEURSchen Milzbrandverfahrens durch ROBERT KOCH. Während PASTEUR vollbefriedigende Ergebnisse hatte, kam KOCH auf Grund seiner im Kaiserlichen Gesundheitsamt durchgeführten Nachprüfungen zu einem vernichtenden Urteil. Die Ergebnisse der Praxis haben ROBERT KOCH nicht recht gegeben. Sie haben vielmehr bewiesen, daß die PASTEURSche Milzbrandschutzimpfung nicht nur praktisch verwendbar, sondern sogar von bedeutendem praktischem Werte ist. Daß sie später durch die Simultanmethode überholt wurde, ist eine Sache für sich. Gut war die alte PASTEURSche Milzbrandschutzimpfung immerhin.

Bei der *praktischen* *Nutzanwendung* der Impfungen gegen die Tuberkulose der Menschen und Rinder ist, wie ja schließlich bei jeder anderen Impfung ebenfalls, der Relativität des Impfschutzes dadurch Rechnung zu tragen, daß man die Impfung durch gewisse hygienische Maßnahmen unterstützt und wirtschaftlich vermeidbare Infektionen tunlichst ausscheidet, wie ich dies bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose durch die Antiphymatolimpfung seit 25 Jahren in der Praxis durchführe.

II. Spezieller Teil.

A. Überblick über die Impfung gegen die Tuberkulose der Tiere.

Wenn ich hier die Impfung gegen die Tuberkulose der Tiere jener gegen die der Menschen vorausstelle, so geschieht das von dem Gesichtspunkt aus, daß die Impfverfahren zuerst am Tiere durch jahrelange Anwendung geprüft werden müssen, bevor sie auf den Menschen übertragbar sind.

Von den zahlreichen Versuchen, *Rinder gegen die Tuberkulose durch eine spezifische Impfung zu schützen*, hebe ich nur solche Verfahren hervor, die Eingang in die tierärztliche Praxis gefunden haben; es sind dies:

1. die Bovovaccination nach v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL,
2. die Impfung mit Tauruman nach ROBERT KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER,
3. die Impfung mit lebenden virulenten Menschtuberkelbacillen nach PEARSON und GILLILAND,
4. die Impfung mit Antiphymatol nach KLIMMER,
5. die Schilfsäckchenmethode nach HEYMANS,
6. die FRIEDMANNsche Impfung mit Schildkrötentuberkelbacillen,
7. die Impfung mit BCG. nach CALMETTE und GUÉRIN,
8. die Impfung mit Vitaltuberkulin nach SELTER,
9. die intracutane Impfung mit virulenten Rindertuberkelbacillen nach BÖHME,
10. die Impfung mit Katebin nach SCHREIBER.

Darüber hinaus sind noch verschiedene andere Verfahren versucht worden, die aber einen Eingang in die Praxis nicht gefunden haben, so die subcutane Schutzimpfung mit Menschtuberkelbacillen nach BAUMGARTEN (1904) und KLEMPERER (1905) (zum Teil auch erfolgreiche Heilimpfung), die subcutane Impfung mit einer Suspension von schwach virulenten Tuberkelbacillen, Vaselineöl und Porphyrsandsteinpulver nach VALLÉE, die Impfung mit einer homogenen Kultur menschlicher Tuberkelbacillen, sowie die intravenöse Injektion einer Emulsion von Tuberkelbacillen in Olivenöl nach LIGNIÈRES, die subcutane, intravenöse und stomachale Einverleibung von homogenen Tuberkelbacillenkulturen nach ARLOING, die zweimalige Vorbehandlung mit menschlichen Tuberkelbacillen und nachfolgender Impfung mit abgeschwächten Rindertuberkelbacillen nach TH. SMITH und ZWICK, die intravenöse Einspritzung von Hühnertuberkelbacillen nach MCFADYEN, die Impfung mit Tuberkelbacillen, die durch Galaktose, Glycerin und Harnstoff abgeschwächt bzw. abgetötet sind, nach LEVY, BLUMENTHAL und MARXER, sowie die Impfung von mit ölsaurem Natron abgetöteten Tuberkelbacillen nach ZEUNER, NOGUCHI und MARXER.

1. Die Bovovaccination nach v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL.

Die kurzweg BEHRINGSches Verfahren genannte Schutzimpfmethode für Rinder gegen die Tuberkulose wird nach v. BEHRING (1) in der Weise durchgeführt, daß Kälbern im Alter von 3 Wochen bis zu 3 Monaten 4 mg getrocknete Menschtuberkelbacillen, die von dem Tierarzt mit steriler, 1%iger Kochsalzlösung zu einer gleichmäßigen Emulsion verrieben werden müssen, in die Jugularis eingespritzt werden. 12 Wochen später folgt in gleicher Weise eine zweite Injektion von 20 mg.

Über die *Virulenz des Bovovaccins*, das, wie bereits erwähnt, aus getrockneten Menschentuberkelbacillen besteht, gibt v. BEHRING (2) an, daß mit 1 g Bovovaccin etwa 10 000 Meerschweinchen mit tödlichem Ausgang infiziert werden können. Bovovaccin ist nach der versehentlichen Selbstinfektion HAGEMANNs (1) auch menschenpathogen. Bei dem Arbeiten mit Bovovaccin (Ausschütten, Verreiben, Impfen, Wartung und Pflege der Impflinge, bei denen versehentlich subcutan verimpfte Bakterien zu ulcerösen Prozessen geführt haben, usw.), besteht die Möglichkeit einer Tuberkuloseübertragung auf Menschen; desgleichen durch Genuß von Fleisch (und Milch) geimpfter Tiere (NOWAK u. a.). Die Haltbarkeit menschlicher Tuberkelbacillen im lebenden Rinderkörper beträgt nach MAFFUCCI (1) nach subcutaner Impfung in den regionären Lymphknoten bis zu 8 Monaten, nach v. BAUMGARTEN, DIBBELT und DOLD 4 Monate, nach LIGNIÈRES (1) 2 Jahre, nach WEBER und TITZE, SCHÜTZ und HOLLAND nach intravenöser Einspritzung im Blut weniger als 8 Tage, in Leber, Niere und Muskulatur über 1 Monat, in Lunge, Bronchial- und Mediastinallymphknoten, Milz und Fleischlymphknoten bis zu 7 Monaten, nach subcutaner Impfung an der Impfstelle fast 1 Jahr. Über die Ausscheidung von Tuberkelbacillen mit der Milch berichtet WEBER (1), daß er sie bei einer Kuh nach einer intravenösen und drei subcutanen Einspritzungen von Menschentuberkelbacillen 16 Monate lang festgestellt hat. Zu gleichen Ergebnissen kam auch TITZE nach ausschließlich intravenöser Injektion. Bei 61 Kühen, die im *frühen* Lebensalter nach BEHRING schutzgeimpft waren, konnte TITZE Tuberkelbacillen in der Milch nicht nachweisen. Dagegen erwähnt BONGERT, daß er in der Milch zahlreicher, in der Jugend bovovaccinierter Kühe durch den Meerschweinchenversuch Tuberkelbacillen festgestellt habe. „Ein derartig hoher Prozentsatz von Kühen, die mit der Milch Tuberkelbacillen ausscheiden, kann nur auf die sog. Immunisierung der Nachzucht zurückgeführt werden“. Seine Mitteilung läßt jedoch die für die vorliegende Frage sehr wichtige Angabe vermissen, welcher Tuberkelbacillentypus mit der Milch ausgeschieden wurde. Von den Rindern wird die Bovovaccination im allgemeinen ohne Schaden vertragen. Aber „nicht selten tritt mehrtägiges Fieber, zuweilen mit Abnahme von Freßlust auf“ (v. BEHRING). Wiederholt sind Ohnmachtsanfälle, Husten und Lungenentzündungen beobachtet worden (TE HENNEPE). Einmal verendeten von 40 Impflingen 7 an Lungenentzündung (MARKS). Nach RÖMER (4) verendeten von 5576 Impflingen 41 = 0,73% im direkten Anschluß an die Impfung. KERN und MARKS beobachteten Impftuberkulose, WEBER, TITZE und HORN durch die Bovovaccinbacillen bedingte Gelenktuberkulose.

Über die *Schutzwirkung der Bovovaccination* im künstlichen Infektionsversuch wie in der Praxis liegt eine umfangreiche Literatur vor, die unter anderen KLIMMER (3 u. 4), einer kritischen Besprechung unterzogen hat. Gegen eine intravenöse und subcutane Injektion haben die bovovaccinierten Rinder vielfach eine vollständige Immunität gezeigt. Der Schutz beträgt etwa 1 Jahr [WEBER und TITZE, ROSSIGNOL und VALLÉE, HUTYRA, DAMMANN, RÖMER (4) u. a.]. Die Ergebnisse nach künstlich angeordneten „natürlichen“ Ansteckung waren unbefriedigend. Wie ich schon auf S. 13 ausgeführt habe, ist die künstlich angeordnete „natürliche“ Tuberkuloseinfektion sowohl im allgemeinen, als auch bei den bovovaccinierten Rindern im besonderen, weit über das den natürlichen Verhältnissen entsprechende Maß intensiv durchgeführt worden. Schließlich

hat die Bovovaccination auch in der Praxis versagt [EBER, NOWAK, REGNÉR und STENSTRÖM, RÖMER (4), ROSSIGNOL und VALLÉE u. a.] und mußte versagen, da der Schutz nur etwa 1 Jahr anhält und eine alljährliche Nachimpfung aus oben dargelegten Gründen undurchführbar ist (KLIMMER 4 u. 5).

2. Die Taurumanimpfung nach ROBERT KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER.

Das Tauruman ist eine Aufschwemmung von virulenten Menschentuberkelbacillen. Die Impfung ist mit 10 ccm (10 mg Tuberkelbacillen) einmal intravenös an Kälbern im Alter von etwa 3 Monaten vorzunehmen. Besondere hygienische Maßnahmen sind daneben nicht vorgeschrieben. Die im Tauruman enthaltenen Tuberkelbacillen sind virulenter als die Bovovaccintuberkelbacillen und besitzen eine beträchtliche Menschenpathogenität (MÖLLER). Da das Tauruman gebrauchsfertig in den Handel gebracht wurde, war die Gefahr einer Tuberkuloseübertragung auf Menschen geringer als beim Bovovaccin, wenn auch eine Infektion bei Ausführung der Impfung und Wartung der Tiere nicht völlig ausgeschlossen war. Über die Haltbarkeit der Taurumantuberkelbacillen im lebenden Rinderkörper und die Ausscheidung dieser Bakterien mit der Milch gilt das zuvor von den Bovovaccintuberkelbacillen Gesagte.

Auch das Tauruman ist für die Kälber im allgemeinen unschädlich, wenn auch hier nach der Impfung Fieber und Lungenentzündungen beobachtet worden sind; so berichtet unter anderen MAEFFSKIJ über 15% Erkrankungen und 3,6% Verluste. Ferner beobachteten WEBER, TITZE und JÖRN nach der Impfung mit Tauruman Tuberkulose der Karpalgelenke und des inneren Auges, hervorgerufen durch den Typus humanus, d. h. die eingespritzten Taurumanbacillen.

Die Schutzwirkung des Taurumans gegen eine künstliche Infektion, eine verstärkte natürliche Übertragung und in der Praxis entspricht der des Bovovaccins [KLIMMER (3 u. 4), WEBER, TITZE, EBER u. a.]. Auch die Taurumanimpfung findet in der tierärztlichen Praxis keine Anwendung mehr.

3. Die Impfung mit lebenden virulenten Menschentuberkelbacillen nach PEARSON und GILLILAND,

welche die genannten amerikanischen Forscher unabhängig von BEHRING und KOCH und ihren Mitarbeitern durchführten und die sich mit der Bovovaccination und Taurumanimpfung im wesentlichen deckt, ist wie diese Verfahren zu beurteilen. SCHRÖDER und MOHLER u. a. hatten bei der Immunitätsprüfung im natürlichen Infektionsversuch gute Erfolge. Von neun nach der PEARSONSchen Methode vorbehandelten und dann der Infektion ausgesetzten Rindern erkrankte eins, während von 14 Kontrolltieren 12 tuberkulös wurden.

4. Die Impfung mit Antiphymatol nach KLIMMER (1908)
vgl. hierüber S. 31 f.

5. Die Schilfsäckchenmethode nach HEYMANS.

Hierbei verwendet man zur Impfung in Schilfsäckchen eingeschlossene, getrocknete Menschentuberkelbacillen. Die Säckchen sind noch von einer Gelatine kapsel umgeben und werden mit Hilfe eines Trokars in die Subcutis

der Impflinge verbracht. Die jährlich zu wiederholende Impfung ist an Rindern jeden Alters und Geschlechts zum Schutz und zur Heilung durchzuführen. Besondere hygienische Maßnahmen sind nicht angeordnet.

Die *Virulenz* der getrockneten Menschentuberkelbacillen dürfte wohl jener der Bovovaccintuberkelbacillen entsprechen. Die Impfung ist, wenn nicht grobe Versehen vorkommen, für das Personal ungefährlich. Ob das leicht zerreibare Schilfsäckchen in der Subcutis der Impflinge gröeren mechanischen Einwirkungen (Hornstöen, Druck beim Reiben der Impfstelle an Pfosten usw.) sicher zu widerstehen vermag, ohne undicht zu werden, ist fraglich (HEYMANS, t. 18, p. 180: Le sac de roseau placé chez la bte bovine est *d'ordinaire* trouvé intact à l'autopsie), aber für die Impfung von Milchkühen von ausschlaggebender Bedeutung (S. 16). Von den Rindern wird die Impfung gut vertragen. Nach den Angaben HEYMANS' fielen von den anfangs tuberkulosefreien, ungeimpften Kontrolltieren etwa die doppelte Anzahl als von den anfangs auf Tuberkulin nicht reagierenden und geimpften bei der Haltung in verseuchten Beständen der Tuberkuloseinfektion anheim. Nach SCHBOEDER und MOHLER, EBER u. a. ist die HEYMANSsche Schilfsäckchenmethode bei Rindern und Schweinen unbrauchbar. Aus den Veröffentlichungen von HEYMANS und seinen Mitarbeitern VAN DER VELDE und CRÉTEUR, in denen sie als bestes Mittel zur Bekämpfung der Rindertuberkulose das BANGsche Verfahren empfehlen, geht hervor, daß HEYMANS sein Tuberkuloseimpfverfahren aufgegeben hat.

6. Die FRIEDMANNsche Impfung mit Schildkrötentuberkelbacillen.

Hierüber hat erst in jüngster Zeit BERGER in diesen Ergebnissen kurz berichtet. Es sei auf diese Arbeit verwiesen.

7. Die Impfung mit BCG nach CALMETTE und GUÉRIN.

Da in den letzten Bänden dieser Ergebnisse der Hygiene usw. hierüber von CALMETTE und SCHÄFER, GERLACH und BERGER in ausführlicher Weise berichtet worden ist, sei an dieser Stelle auf diese Arbeiten und darüber hinaus auf die Immunitätsprüfungen an Rindern und Schafen von B. LANGE und WETHMAR, an Schweinen von HAYES, HARING und TRAUM, an Rindern von UHLENHUTH, MÜLLER und HILLENBRAND, ferner in der Rinderpraxis von ALESKA verwiesen. Die hier neu erwähnten Arbeiten haben unbefriedigende Ergebnisse geliefert.

8. Die Impfung mit Vitaltuberkulin nach SELTER.

Auch über das Impfverfahren nach SELTER berichtete erst vor 2 Jahren BERGER in diesen Ergebnissen. Da neue Gesichtspunkte sich inzwischen nicht ergeben haben, sei hier gleichfalls auf die genannte Arbeit verwiesen.

9. Die intracutane Impfung mit virulenten Rindertuberkelbacillen nach BÖHME.

Die Kälber sind zwischen dem 6. und 10. Tage nach der Geburt an einer rasierten Hautstelle des Halses, verteilt auf drei bis vier Stellen, mit 1 ccm „Tuberkuloselymphe“ (0,5 mg = 4000 Millionen virulenten Rindertuberkelbacillen) intracutan zu impfen. Die Impfung ist nach 8 Wochen, sodann nach Ablauf des ersten Lebensjahres und schließlich jährlich einmal zu wiederholen. Eine Schutzwirkung an Rindern ist ohne durchgreifende hygienische Voraussetzungen, wie sie etwa

das OSTERTAGSche Tilgungsverfahren an die Hand gibt, ganz unmöglich zu erhoffen [BÖHME (1)].

DEICH prüfte das Impfverfahren nach BÖHME an 93 Impfungen neben 64 Kontrollen nach. Die einige Tage nach der Geburt usw. durchgeführte Impfung wurde im allgemeinen gut vertragen. In zahlreichen Fällen traten an der Impfstelle borkige Rauigkeiten und bei drei Rindern längs der Impfstriche Knötchen auf, die sich allmählich wieder verloren. Ferner wurde vorübergehende Schwellung der regionären Lymphknoten festgestellt. Fünf Impfungen kamen zur Schlachtung und zwei verendeten vorzeitig. Es wurde gefunden:

1. 15 Tage nach der ersten Impfung Tuberkelbacillen in beiden Bug- und in einem Mesenteriallymphknoten, im Lungenparenchym und an der Außen- und Innenseite der Haut der Impfstelle.

2. 33 Tage nach der ersten und 1 Tag nach der zweiten Impfung Tuberkelbacillen in der Haut der Impfstelle und in beiden Buglymphknoten.

3. 62 Tage nach der ersten und 19 Tage nach der zweiten Impfung ein tuberkulöser Herd in einem Mediastinallymphknoten.

4. 95 Tage nach der ersten und 51 Tage nach der zweiten Impfung ein käsiger Herd im Buglymphknoten der Impfstelle,

5. 11 Monate nach der zweiten Impfung Vergrößerung der Rachen-, Bug-, Bronchial- und Mesenteriallymphknoten.

6. 1 Jahr und 10 Monate nach der dritten Impfung Tuberkulose aller Organe und der serösen Häute.

7. 1 Jahr 11 Monate nach der dritten Impfung Tuberkulose der linken Bronchial- und der Mesenteriallymphknoten; zahlreiche erweichte Herde im rechten Lungenspitzenappen.

Fall 4 (sowie 1 und 2) spricht für eine Impftuberkulose.

Während der 4jährigen Versuchszeit wurden an den Impf- und Kontrollrindern Tuberkulinprüfungen systematisch durchgeführt. Ihre Ergebnisse lassen keinen Vorteil für die Schutzimpfung erkennen. 64% der Impfungen wurden während oder nach der Trächtigkeit tuberkulinpositiv. Damit ist die Frage, ob wir durch intracutane Verimpfung von virulenten bovinen Tuberkelbacillen einen Tuberkuloseschutz erzielen können, im negativen Sinne entschieden. Das Verfahren kann für die Praxis nicht in Frage kommen (DEICH).

10. Die Impfung mit Katebin nach SCHREIBER.

SCHREIBER verwendet zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose der Rinder das *Katebin bovin*, das nach seinen Angaben abgeschwächte Rindertuberkelbacillen sein sollen. Er hat diese „abgeschwächten bovinen Tuberkelbacillen“ in der Weise gewonnen, daß er Ziegen, Meerschweinchen und Kaninchen mit Rindertuberkelbacillen in die vordere Augenkammer infizierte und aus diesen Versuchstieren Kulturen des „Typus caprae, caviae und cuniculi“ gewann, die auf Eiernährböden „bereits innerhalb 4 Tage“ wie echte Tuberkelbacillen wachsen und „an Ziegen, Kälbern, Kaninchen und Meerschweinchen subcutan, intravenös oder intraperitoneal selbst in großen Dosen wiederverimpft avirulent sind“. Daß auf dem von SCHREIBER angegebenen Wege Tuberkelbacillen nicht abgeschwächt werden können, bedarf wohl keiner Erwähnung. Die so erhaltenen angeblichen, „bis zur Avirulenz abgeschwächten Rindertuberkelbacillen“ sind nicht das, wofür sie ausgegeben werden, sondern, wie auch KRAMER und ZELLER

meinen, säurefeste Saprophyten. Der mit diesen Bakterien hergestellte Impfstoff, das Katebin bovin schützt nach den Angaben SCHREIBERS Versuchstiere gegen eine 6—8 Wochen später vorgenommene Reinfektion mit echten virulenten Tuberkelbazillen in einer Dosis, an welcher die Kontrolltiere an allgemeiner Tuberkulose verenden. „Auf diese Weise gelingt es auch, am Meerschweinchen eine Immunität nachzuweisen, die im gesunden Körper Schutz, im kranken Organismus deutliche Heilungsvorgänge auslöst.“ SCHREIBER gibt weiter an, daß Katebin bovin zur Schutz- und Heilimpfung von Rindern und Ziegen geeignet sei.

Für die Praxis empfiehlt SCHREIBER folgendes Schema. a) Zur Schutz- und Heilimpfung: Als erste Impfung sind für 1 Ztr. Lebendgewicht 0,5 ccm Katebin nötig; Mindestgabe bei einem Kalb 0,5 ccm Katebin, Höchstgabe für 1 Stück Großvieh 5 ccm Katebin. b) Zur Schutzimpfung erhalten sowohl Kälber wie Kühe 14 Tage nach der ersten Impfung die doppelte Dosis als zweite Impfung. c) Zur Heilimpfung soll die zweite Impfung erst 4 bis 6 Wochen nach der ersten erfolgen. Dosis: die doppelte der ersten Impfung.

Tritt nach der zweiten Impfung Fieber auf, so ist 14 Tage nach Abklingen — aber nicht vor 4 Wochen nach der zweiten Impfung — noch eine dritte Dosis in der Stärke der zweiten Impfung zu verabfolgen.

KRAMER prüfte das Verfahren SCHREIBERS nach. Die Heilversuche an 8 Kühen mit Lungentuberkulose verliefen negativ. Die Tuberkelbacillen blieben bis zum Schluß der Behandlung im Lungenschleim nachweisbar. Die Schutzimpfversuche an 8 Kaninchen, die nachträglich künstlich infiziert wurden, versagten völlig.

Ferner berichtet ALESKA auf der 6. Sitzung des Komitees des Internationalen Tierseuchenamtes in Paris, daß bei den Impfungen mit dem Katebin bovin von Dr. SCHREIBER, Landsberg a. d. W., in Litauen keine günstigen Ergebnisse erzielt wurden.

Schließlich wurde das *Katebin gallin*, über das sein Erfinder SCHREIBER (1) angibt, daß das Katebin gallin avirulente Hühnertuberkelbacillen seien und sich an einem großen Material seit 2 Jahren als ein sicheres Mittel bewährt hat, von BELLER und GAGGERMEIER an 42 Hühnern geprüft. Die Verimpfung hatte entgegen den Angaben von SCHREIBER keine sensibilisierende Wirkung. Eine Schutzwirkung war nach prophylaktischer Anwendung gegenüber den Kontrollen weder bei der künstlichen Infektion noch im Kontaktinfektionsversuch zu ermitteln. Die Verhältnisse, unter denen die Kontaktversuche durchgeführt wurden, waren denen der Praxis nach Möglichkeit angepaßt. Auch die Angabe SCHREIBERS, daß sein Katebin gallin aus den Tuberkelbacillen des Typus *gallinaceus* bestehen, kann nach seinen weiteren Angaben nicht zu Recht bestehen.

B. Überblick über die Impfung gegen die Tuberkulose der Menschen.

Eine Serumtherapie und -prophylaxe gegen die Tuberkulose kommt nicht in Betracht, da es bei dieser Krankheit zur hinlänglichen Bildung humoraler, gegen die Tuberkulose wirksamer Immunstoffe nicht kommt (S. 8). Es bleibt somit für die spezifische Impfung nur die aktive Immunisierung mit Tuberkelbacillenpräparaten übrig.

Zur *aktiven Immunisierung* gegen die Tuberkulose hat man bisher alle möglichen Gruppen von Tuberkelbacillenpräparaten am Menschen zu erproben versucht; man hat hierzu benutzt: 1. lebende virulente Tuberkelbacillen, 2. lebende unschädliche Tuberkelbacillen, 3. abgetötete „genuine“ Tuberkelbacillen,

4. abgetötete „aufgeschlossene“ Tuberkelbacillen und 5. Stoffwechselprodukte, Auszüge usw. aus Tuberkelbacillen, die unter dem gemeinsamen Namen Tuberkulinpräparate (einschließlich Partialantigene, Neutuberkulin, Tuberkulinemulsion nach KOCH und Vitaphthisin nach SATA) zusammengefaßt seien. Auf die große Gruppe der Tuberkulinpräparate und auf die aus tuberkulösen Geweben hergestellten Impfstoffe (TRUDEAU und KRAUSE, FONTES, FRASER und MCGOWAN, LIVIERATO) kann ich hier nicht eingehen.

1. Die Impfung mit lebenden virulenten Tuberkelbacillen.

Zur Impfung von Menschen gegen die Tuberkulose mit lebenden virulenten Tuberkelbacillen liegen Mitteilungen von KLEMPERER, MÖLLER, BAUMGARTEN, WEBB und WILLIAMS, BROWN, HEISE und PETROFF, WICHMANN, BÖHME, SELTER, MEINERS, KRETSCHMER, KUTSCHERA-AICHBERGEN vor.

Mit *lebenden virulenten Rindertuberkelbacillen* hat nach den Mitteilungen BAUMGARTENS (1) ein Unbekannter an Carcinomkranken subcutane Impfungen durchgeführt. Die Carcinomkranken haben, solange sie klinisch verfolgt werden konnten, keine Erscheinungen der Impftuberkulose gezeigt.

Im Jahr 1904 hat F. KLEMPERER, gestützt auf seine Heilversuche an Kälbern, auf die damals angenommene Unschädlichkeit der Rindertuberkelbacillen bei Hautimpfungen für Menschen und auf die zuvor erwähnte Mitteilung BAUMGARTENS über die Unschädlichkeit von subcutanen Einspritzungen von Rindertuberkelbacillen für Krebskranke, sich und 5 Patienten bis zu 14mal wiederholt lebende Rindertuberkelbacillen subcutan eingespritzt. Diese Injektionen verursachten bei dem klinisch gesunden Experimentator eine vorübergehende schwerere Hauterkrankung als bei den Kranken, bei denen eine Besserung ihres Leidens eintrat. Zu gleicher Zeit hatte MÖLLER im Vertrauen auf seine Versuchsergebnisse an Affen, an der Ziege, am Hund, an Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen mit Thimothee-, Gras-, Milch-, Smegma-, Mist- und Pseudoperlsuchtbacillen sich nach einer Vorbehandlung mit Blindschleiehtuberkelbacillen $\frac{1}{50}$ Öse *virulente Menschentuberkelbacillen* intravenös eingespritzt, was in 2 Monaten zu einem Gewichtsverlust um 7,5 kg führte. Erst langsam gewann er sein früheres Körpergewicht wieder. Am selben Tage als sich MÖLLER mit $\frac{1}{50}$ Öse humaner Tuberkelbacillen impfte, infizierte er auch 2 Meerschweinchen mit derselben Dose desselben Stammes intraperitoneal. Das eine Meerschweinchen starb 13 Tage später an einer Pneumonie, das andere wurde 18 Tage nach der Injektion getötet. Es wies tuberkulöse Veränderungen an der Injektionsstelle und am Peritoneum auf. Eine Heilwirkung konnte er mit den säurefesten Bakterien an Versuchstieren in keiner Weise erzielen. 2 tuberkulöse Patienten MÖLLERS vertrugen die gleiche Impfung mit virulenten Menschentuberkelbacillen ohne Schaden.

WEBB und WILLIAMS (1 u. 2) zeigten zunächst an Meerschweinchen, daß man selbst diesen empfänglichsten Tieren große Mengen lebender *virulenter Menschentuberkelbacillen*, ohne sie tuberkulös zu machen, einverleiben kann, wenn man anfänglich nur sehr wenige Bacillen einspritzt und die Gaben nur allmählich steigert. Hierauf setzten sie (3) ihre Arbeiten an Affen (*Macacus rehus*) mit gleichem Ergebnis fort. Schließlich impften sie auch zwei von tuberkulösen Eltern stammende, 3 Monate bzw. 3 Jahre alte, pirquetnegative Kinder, und zwar fortlaufend mit 1, 3, 5, 8, 12, . . . 100, 125, 150 Tuberkelbacillen in etwa 2 Monaten mit insgesamt 13 Einspritzungen von 607 Bakterien.

Beide Kinder nahmen an Gewicht zu und blieben vollkommen gesund sowie pirquetnegativ. 20 Jahre später berichtet WEBB (5), daß die obenerwähnten Kinder erwachsen und zur Zeit frei von Tuberkulose seien. 1913 wiederholten sie diesen Versuch mit der Höchstmenge von 12 Tuberkelbacillen. Es bildeten sich an der Injektionsstelle kleine Abscesse, die excidiert wurden. Später erkrankten die Axillardrüsen, die gleichfalls entfernt wurden. 5 Monate nach der Impfung wurde die Pirquet-Reaktion positiv. Leider ist das Schicksal dieses Kindes nicht weiter verfolgt worden.

Ferner behandelte WEBB 40 Patienten besonders mit vorgeschrittener Tuberkulose. Er verwandte bis zu 5000 lebende Tuberkelbacillen ohne Nachteil mit zum Teil gutem Erfolg.

BROWN, HEISE und PETROFF wiederholten (1914) die Versuche von WEBB und WILLIAMS unter Benutzung von BARBERS Mikromanipulator an Meerschweinchen ohne Erfolg. Die geimpften Meerschweinchen überlebten zwar die Kontrolltiere, doch wiesen sie alle chronische Tuberkulose auf. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch BRUYANT, BORREL, BOEZ und DE COULON.

1922 stellte WICHMANN (2) aus tuberkulösen Herden bei menschlicher Hauttuberkulose mit Kochsalzlösung und im Sommer unter Zusatz von 0,5% Phenol eine Aufschwemmung her, schwächte die Tuberkelbacillen durch zweistündiges Erhitzen auf 55° ab und verimpfte dann diese Aufschwemmung bei 22 Patienten, „zum Teil recht trostlosen ungünstigen Fällen“, auf eine scarifizierte Hautfläche. Bei 15 Fällen stellte er eine „deutliche, zum Teil sehr hervorragende Beeinflussung“ fest, die er als „einen bemerkenswerten Fortschritt im Vergleich zu den spärlichen eindeutigen Resultaten der bisher üblichen spezifischen Therapie“ bezeichnet. Mit vom betreffenden Patienten reingezüchteten Tuberkelbacillen ausgeführten Cutanimpfungen hatte er bei Haut- und vorgeschrittener offener Lungentuberkulose teils völlig negativen, teils ausgezeichneten Erfolg (3).

Ferner sind hier die Versuche SELTERS (4) zu erwähnen. Er erzielte im Tierversuch recht unregelmäßige Ergebnisse. Ferner impfte er 9 Kinder im Alter bis zu 18 Monaten mit *virulenten menschlichen Tuberkelbacillen* in steigenden Mengen bis zu 100 000 Bakterien. Es traten kleine Abscesse auf, die in 2 Fällen ulcerierten. Alle Kinder bis auf eins, das nur 50 Bakterien erhalten hatte, wurden in 4 Monaten, die anderen, die mehr als 1000 Bacillen erhielten, bereits in einem Monat tuberkulinpositiv. Ein Kind starb 3 Monate nach der Impfung an einer interkurrenten Lungenentzündung. Die regionären Lymphknoten der Impfstelle enthielten lebende Tuberkelbacillen, dagegen konnten in den anderen Organen durch den Meerschweinchenversuch keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden.

Die klinischen Berichte SELTERS bezeichnet KUTSCHERA-AICHBERGEN als ganz unzureichend. SELTER ging schließlich zu seinem *Vitaltuberkulin* über. Es enthält durch langes Verreiben zertrümmerte und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Tuberkelbacillen. Der Möglichkeit, daß darin lebende Tuberkelbacillen enthalten sind, wird für die Behandlung bereits tuberkulöser keine Bedeutung beigemessen. MEINERS beobachtete mit dem Vitaltuberkulin schwere Tuberkulinschäden. Wie andere Tuberkuline, vor denen das Vitaltuberkulin SELTERS kaum Vorzüge besitzt, läßt das SELTERSche Präparat einen Teil der Fälle unbeeinflußt, ruft in anderen Fällen vorher nicht zu berechnende Herd- und Allgemeinreaktionen hervor, die teilweise einen unerwünscht

protrahierten Charakter tragen, und hinterläßt in vereinzelt Fällen ganz unzweifelhaft Schädigungen in Form einer Neuaussaat von Tuberkelbacillen in vorher gesundes Lungengewebe.

BÖHME empfahl eine Aufschwemmung von 0,01 mg fließpapiertrockenen, lebenden, humanen Tuberkelbacillen in 1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung („*Tuberkuloselymphe*“) zur cutanen Impfung, die bei Kälbern und Kindern [MÖLLER (2)] ohne Schaden verlaufen sind. Bei 15 Patienten mit Lungentuberkulose sah MÖLLER (3) nach der intracutanen Injektion von 10 000 virulenten Tuberkelbacillen („*Tuberkuloselymphe*“) in 14tägigen Intervallen Besserung. MÖLLER empfiehlt diese Impfung mit virulenten Tuberkelbacillen auch zur Schutzimpfung und sogar von Säuglingen. WICHMANN (1) fand die „*Tuberkuloselymphe*“ bei in 8—14tägigen Zwischenräumen wiederholter intravenöser (3000 bis 20 000 Bacillen) Anwendung wirkungslos; besser waren die Erfolge nach intracutaner Einspritzung, worüber auch KRETSCHMER berichtet. Nach der intracutanen Injektion kommt es zur Bildung eines kleinen Infiltrats, das zuweilen ulceriert. Aber es können auch, wie SCHÜRMAN berichtet, öfters tuberkulose Prozesse an der Impfstelle, die mitunter beträchtlich weit ins Korium hineinragten, und zuweilen ausgedehnte Verkäsungen in den für die Impfstelle regionären Lymphknoten durch die Impfung hervorgerufen werden.

KUTSCHERA-AICHBERGEN unterzog 49 Patienten mit etwa 400 Impfungen der intracutanen Behandlung mit je 0,001 mg lebenden virulenten Menschen-tuberkelbacillen in vierwöchentlichen Zwischenzeiten nach Abheilung des durch die vorhergehende Behandlung entstandenen Infiltrats. Alle Fälle waren schwer. Durch die Behandlung entstanden lokal umschriebene Infiltrate und Abscesse, die meist nach wenigen Wochen verheilten. Für diese Behandlung eignen sich chronisch-cirrhotische Formen, verkäsende, destruierende nur dann, wenn mehrere Monate zuvor durch Ruhigstellung der erkrankten Lunge der Gefahr einer Aspirationsaussaat entgegengearbeitet wird. Vorbeugende Behandlung latent infizierter, auf Tuberkulin positiv reagierender Patienten ist unbedenklich, wenn die Primärinfektion mindestens 4 Monate zurückliegt. Kontraindiziert sind so sehr geschwächte Fälle, bei denen die Abwehrreaktionen verloren gegangen sind, ferner ausgedehnte cavernöse Phthisen und akut verlaufende exsudative, besonders zur Verkäsung und Cavernenbildung führende Formen einschließlich des Frühinfiltrats.

Die Impfungen mit lebenden virulenten Tuberkelbacillen sind sehr gefährlich und unter anderem auch in Hinblick auf die Lübecker Katastrophe uneingeschränkt strikte abzulehnen [UHLENHUTH (4), BESSAU, v. RUCK u. a.].

Bei den heute immer noch nur versuchsweise vorgenommenen Impfungen sowohl zum Schutze gegen die Tuberkulose als auch zu deren Heilung ist die alte ärztliche Forderung *non nocet* in den Vordergrund zu rücken. Dieser fundamentalen Forderung werden virulente Tuberkelbacillen niemals mit der notwendigen Sicherheit gerecht werden können, sondern es bleiben in dieser Richtung nur die bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten und die abgetöteten Tuberkelbacillen übrig.

2. Die Impfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen.

Die Impfung mit *abgeschwächten unschädlichen Tuberkelbacillen* wird vor allem von CALMETTE und GUÉRIN (BCG) und von KLIMMER (M 44) vertreten. Hierzu

kommt noch die FRIEDMANNsche *Impfung* mit den gleichfalls unschädlichen *Schildkrötentuberkelbacillen*. In dem engen Rahmen dieser Arbeit muß ich mir leider versagen, auf die Impfungen nach FRIEDMANN näher einzugehen.

Über die *Impfungen mit BCG nach CALMETTE und GUÉRIN* verweise ich unter anderem auf die Mitteilungen von CALMETTE und SCHÄFER, GERLACH sowie BERGER in diesen Ergebnissen der Hygiene, Bakteriologie usw. und auf die ausführlichen im Lübecker Prozeß erstatteten Gutachten von BRUNO LANGE, UHLENHUTH, HAHN, ABEL, KOLLE und KIRCHNER in der Zeitschrift für Tuberkulose. Von den neuesten Arbeiten über die Pathogenität des BCG erwähne ich unter anderem die von KIRCHNER und TIEDEMANN sowie von TIEDEMANN und über die Immunitätsprüfungen an Meerschweinchen und Kaninchen die Arbeiten von LANGE und LYDTIN sowie an Rindern und Schafen die Untersuchungen von LANGE und WETHMAR (vgl. hierüber auch S. 18).

Die *Impfung mit M 44 nach KLIMMER* ist auf S. 60 f. besprochen.

3. Die Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen.

Die Impfungen mit abgetöteten Tuberkelbacillen können nach BALDWIN, BESSAU, BOECKER, BOHART, BOQUET und NÈGRE, COULAUD, FERNBACH, KLOPSTOCK, BRUNO LANGE mit seinen Mitarbeitern FREUND, JOCHIMSEN und MAGAL, LANGER, PETROFF, JENNINGS und BRANCH, RÖMER (1), LANGER, VERDINA, ZADEK und MEYER, ZINSSER u. a. entgegen DOLD (4), UHLENHUTH (4), SATA, SELTER einen *allergischen Zustand* hervorrufen, und zwar nach den Untersuchungen, die PETROFF und STEWART sowie ZINSSER und PETROFF mit durch Hitze abgetöteten Tuberkelbacillen anstellten, in gleicher Art und Stärke wie bei mit lebenden Tuberkelbacillen infizierten Tieren. Für die Sensibilisierung ist es nach der Untersuchung von LANGE und FREUND belanglos, ob die Abtötung der Tuberkelbacillen durch Hitze im Wasserbad bei 70° oder im Dampftopf bei 100° erfolgt, dagegen hatten BESSAU, BOECKER und NAKAYAMA den besten Erfolg bei der Sensibilisierung von Meerschweinchen durch solche Tuberkelbacillen, die möglichst schonend abgetötet waren. Nach BESSAU sind abgetötete humane Tuberkelbacillen zur Erzeugung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit viel geeigneter als lebende FRIEDMANNsche Schildkrötentuberkelbacillen. Dagegen erwiesen sich nach BOQUET und NÈGRE der BCG wirksamer als die abgetöteten Tuberkelbacillen. Nach BOQUET und NÈGRE beträgt die Minimaldosis abgetöteter Tuberkelbacillen bei intravenöser Einspritzung zur Sensibilisierung 1 mg. Um sichere Ergebnisse zu erzielen, ist die Dosis auf 20 mg zu erhöhen. Die Allergie hält 3—4 Monate an. Von den avirulenten, lebenden „Gallebacillen“ (BCG) genügen zur Sensibilisierung schon 0,01 mg, und die Allergie hält bis zu 8 Monaten an. LANGE und FREUND erhielten mit der intraperitonealen und intracutanen (desgleichen FERNBACH und LANGER) Vorbehandlung bessere Ergebnisse als mit der subcutanen und namentlich intravenösen. In diesem Sinne sprechen sich auch KLOTZ und SÄNGER, BALLIN, OSSANIG, MAKAROFF und FEDOROFF aus. Durch Einatmen und Verfütterung von abgetöteten Tuberkelbacillen konnte eine Sensibilisierung nicht erzielt werden. Zu ihrer Erzeugung sind vielmehr die Tuberkelbacillen parenteral einzuverleiben, und zwar sind hierzu nach LANGER und FERNBACH größere Mengen von abgetöteten Tuberkelbacillen aus jungen Kulturen erforderlich; so beobachteten LANGE, FREUND und JOCHIMSEN, daß von 9 mit 1,2 mg Tuberkelbacillen intracutan bzw. intraperitoneal vor-

behandelten Meerschweinchen 8 tuberkulinempfindlich wurden und davon 7 Kokardenreaktion zeigten. Von 10 mit 0,12 mg Vorbehandelten reagierten nur 3 positiv und keins hatte Kokardenreaktion. Von 8 mit 0,012 mg geimpften Tieren reagierten nur eins positiv, alle anderen atypisch oder negativ. Beim Menschen fand BESSAU die intralymphoglanduläre Verimpfung besonders stark sensibilisierend, dagegen die intramuskuläre fast gar nicht.

Schon mit einer einmaligen Vorbehandlung ist in der Mehrzahl der Fälle eine Sensibilisierung zu erzielen, die durch eine mehrmalige Impfung nur unwesentlich gesteigert werden kann (LANGE und FREUND). Jedoch werden nicht alle mit abgetöteten Tuberkelbacillen vorbehandelten Meerschweinchen allergisch. Von 25 Meerschweinchen, die 4mal mit 1,2 mg abgetöteten Rindertuberkelbacillen intracutan vorbehandelt waren, reagierten nach 5 Wochen nur 64% mit Kokardenbildung, 16% positiv und 20% atypisch oder negativ. Die Tuberkulinempfindlichkeit ist nach BESSAU und KLEMPERER an den tuberkulösen Herd gebunden. Diese Meinung wird von BOECKER und NAKAYAMA auf Grund ihrer experimentellen Beobachtungen bestritten. NAKAYAMA sah nämlich mehrfach auch bei Tieren positive Reaktionen, bei denen die Sektion keine spezifischen Gewebsveränderungen ergab.

Die Entwicklung der Allergie erfordert verhältnismäßig sehr lange Zeit. Die vorallergische Periode kann 2—4 Monate betragen. Der allergische Zustand bleibt nach NAKAYAMA 250 Tage und nach ZINSSER, PETROFF und STEWART bis zu 500 Tagen bestehen.

Zur Intracutanprobe verwendet man meist verdünntes Tuberkulin. KLIMMER hatte auch mit einer mit 0,5% Phenol versetzten guten Verreibung abgetöteter Tuberkelbacillen 1:10 000 bis 100 000 recht brauchbare Ergebnisse. Die Verreibung 1:10 000 erwies sich 3 Monate als haltbar, verstärkte sich aber infolge teilweiser Auflösung der Tuberkelbacillen nach 16 Monaten derart, daß auch bei unvorbehandelten, tuberkulosefreien Meerschweinchen eine Reaktion vorgetäuscht wurde. (Zwischen 3 und 16 Monate nach Herstellung der Verreibung wurde letztere nicht geprüft.) Dagegen war die Verreibung 1:100 000 sowohl kurz nach der Herstellung wie auch 3 und 16 Monate später noch brauchbar.

Wie schon aus vorstehenden Angaben zu ersehen ist, hat man die Erzeugung der Allergie durch abgetötete Tuberkelbacillen eingehend studiert, und zwar mit dem Ziel, hierdurch einen Einblick in die durch abgetötete Tuberkelbacillen zu erzielende Immunität zu gewinnen.

Über die *Beziehungen der Allergie zur Immunität* gehen bekanntlich die Meinungen noch sehr auseinander. Während viele Forscher, so RÖMER und KÖHLER, BESSAU, KLOPSTOCK, WALLGREEN, HEIMBECK, JAQUEROD, BEIZKE, SELTER u. a. die Allergie als eine sichere Begleiterscheinung der Immunität ansprechen, meinen andere [CALMETTE, DOERR, BRANCH und CUFF, BORDET, KRAUSE und WILLIS, NASTA und RIST, BR. LANGE (4), PESCH, FISCHEL], daß die Immunität weder mit Allergie einhergehen, noch die Allergie der Immunität vorausgehen muß, und daß der Impfschutz die Allergie überdauern kann (v. BEHRING, RÖMER, WILLIS, SCHNIEDER u. a. entgegen den Beobachtungen von DOLD, KRAUS und VOLK (s. S. 8—9). Ohne den ganzen Fragenkomplex über die Beziehungen der Tuberkuloseimmunität zur Tuberkuloseallergie hier aufzurollen, sei diese Frage in dem engen Rahmen dieser Arbeit nur gestreift. Sowohl die Tuberkuloseallergie als auch der Tuberkuloseschutz entstehen infolge

der Anwesenheit von Tuberkelbacillen im Organismus. Im Tuberkelbacillus müssen demnach diejenigen Antigene vorhanden sein, welche die Tuberkulinallergie und den Tuberkuloseschutz erzeugen. Wenn auch beide Zustände die gemeinsame Ursache, den Tuberkelbacillus, haben, so brauchen damit die in den Tuberkelbacillen vorhandenen Antigene noch nicht identisch zu sein und dies um so weniger, als in den Tuberkelbacillen mehrere chemisch und biologisch voneinander verschiedene Stoffe (Eiweiße, Phosphatide, Fette, Lipide, Wachse, Polysaccharide [ANDERSON und Mitarbeiter, CHARGAFF, PINNER u. a.]) vorkommen, die auch zum Teil durch die Immunitätsreaktionen voneinander unterschieden werden können. Kommen nun im Tuberkelbacillus mehrere Antigene vor, so brauchen auch die Antigene der Tuberkulinallergie und der Tuberkuloseimmunität nicht miteinander übereinzustimmen, sondern sie können verschieden sein. Damit ist auch die Möglichkeit gegeben, daß Tuberkulinallergie und Tuberkuloseimmunität unabhängig voneinander bestehen können, womit allerdings noch nicht gesagt ist, daß es Tuberkelbacillen ohne Tuberkulinallergen gibt bzw. daß aus dem Tuberkelbacillus das Allergen entfernt werden kann, ohne seine immunisierende Wirkung aufzuheben. Eine gewisse Unabhängigkeit der Allergie und Immunität besteht insofern als beide nicht gleichzeitig einsetzen und von gleicher Dauer sein müssen, ganz abgesehen davon, daß Allergie ohne Immunität auftreten kann (LANGE, FREUND und JOCHIMSEN). Zumeist fällt die Intracutanreaktion beim Meerschweinchen vom 16. bis 18. Tage nach der Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen bereits deutlich positiv aus, während eine ausgesprochene Immunität bei der Verwendung von abgetöteten Tuberkelbacillen 2—3 Monate zu ihrer Entwicklung braucht. Die günstigste Zeitspanne zwischen Erstimpfung und Reinfektion beträgt etwa 70 Tage (SEWALL, DE SAVITCH und BUTLER usw.). Daß ein zeitliches Zusammentreffen beider Erscheinungen nicht notwendig ist, scheinen die Versuche von SCHNIEDER zu zeigen.

SCHNIEDER impfte, wie z. T. schon auf S. 9 ausgeführt wurde, Kaninchen corneal mit BCG, humanen Tuberkelbacillen, Kaltblütertuberkelbacillen und Thimotheebakterien. Die entstandene Affektion bildete sich bald wieder zurück. Nahm er hierauf 4 Wochen nach der Erstinfektion eine corneale Reinfektion mit 0,0000017 mg Feuchtgewicht eines virulenten bovinen Stammes vor, so traten bei den mit BCG vorbehandelten Kaninchen akute lokale Erscheinungen auf, die in mehreren Fällen eine ausgesprochene heftige Tendenz zur Demarkierung und Abstoßung des infizierten Gewebes zeigten; es bestand also Allergie. Ähnlich starke Reaktionen wurden bei den mit anderen Stämmen vorbehandelten Tieren, also bei Nichtspezifität des Verhältnisses Erst-zu-Zweitinfektion, nicht beobachtet. Wurde dagegen die Reinfektion 6 Wochen nach der Erstinfektion vorgenommen, so war die Allergie zu vermissen; dennoch aber haftete auch nach dem Erlöschen der Sensibilisierung die Reinfektion nicht. Es bestand also auch dann noch Immunität. Es war hiernach zu einer Aufspaltung der meist zusammen auftretenden Immunitätsphänomene gekommen. Es kann hiernach die Immunität die Allergie überdauern und unabhängig von ihr zur Zeit bestehen.

Ähnliche Ergebnisse hatte auch WILLIS (s. S. 9) an Meerschweinchen nach einer sehr schwachen, ausheilenden Infektion, ferner VALTIS und SAEN, BALDWIN und A. K. KRAUSE.

Die Argumente, die eine völlige Trennung der Allergie und Immunität beweisen sollen, sind an dem so wenig und ungleichmäßig tuberkulinempfindlichen Meerschweinchen gewonnen worden, so daß ihnen kein großer Wert zukommt. In den in der Regel bestehenden innigen Zusammenhang von Immunität und Allergie bei der Tuberkulose gewähren unter zahlreichen anderen

Beobachtungen und Feststellungen die Mitteilungen von HEIMBECK einen wertvollen Einblick, die auch gleichzeitig die ablehnende Haltung BR. LANGES gegen den Wert einer Durchseuchungsimmunität widerlegen. Nach HEIMBECK erkrankten an Tuberkulose von

454 Pirquet-positiven Pflegerinnen	12 = 2,6%,
253 Pirquet-negativen „	75 = 29,6%,
und von 207 mit BCG geimpften „	20 = 9,6%.

Von 164 geimpften und weiter verfolgten Pflegerinnen
 blieben 60 Pirquet-negativ, es erkrankten hiervon 16 = 26,6%
 wurden 104 Pirquet-positiv, es erkrankten hiervon 3 = 2,9%
 von den Pirquet-positiven hatten 16 schwache Reaktion, es erkrankten . . . 2 = 12,5%
 und 88 starke Reaktion, es erkrankten 1 = 1,1%
 an Tuberkulose.

Nach diesen Angaben gewährt die Durchseuchung einen weitgehenden Schutz vor der Tuberkuloseerkrankung. Die Impfung verspricht nur dann einen Erfolg, wenn sie stark sensibilisierend wirkt. Zur Feststellung der Allergie nach BCG-Impfung ist ein mit Hilfe der BCG-Bacillen hergestelltes Tuberkulin wirksamer als das Alttuberkulin (BUSCHMANN).

Wenn auch der Tuberkuloseschutz nicht auf humoralen Schutzstoffen beruht, so ist der Ausfall der *Komplementbindungsreaktionen*, die PËSCH bei einerseits mit abgetöteten und andererseits mit lebenden Tuberkelbacillen vorbehandelten Kaninchen durchführte, nicht uninteressant.

Bei den mit lebenden humanen Tuberkelbacillen vorbehandelten Tieren erschienen die Antikörper nach 6 Wochen, bei den mit abgetöteten humanen Tuberkelbacillen und mit BCG vorbehandelten nach 3 Wochen. Bei den letzten beiden Gruppen war auch der Antikörpernachweis länger möglich als bei der mit humanen lebenden Tuberkelbacillen vorbehandelten Gruppe. Die Bildung komplementbindender Antikörper gelang nicht bei der intravenösen Einspritzung von Tuberkulin und unter der Einwirkung der wasserlöslichen albuminoiden Stoffwechselprodukte der Tuberkelbacillen aus den bakteriendichten in die Bauchhöhle versenkten Schilfsäckchen. Wahrscheinlich führen die nicht diffundierenden Leibessubstanzen der Tuberkelbacillen, die Phosphatide, die beim Zerfall abgestorbener Tuberkelbacillen auftreten, zur Bildung von Amboceptoren. Sämtliche Versuchstiere wurden sodann mit bovinen Tuberkelbacillen infiziert. Gemessen an der Lebensdauer zeigte die Vorbehandlung mit lebenden humanen und mit größeren Mengen abgetöteter Tuberkelbacillen die besten Erfolge. Weniger günstig wirkte die Vorbehandlung mit BCG und gar nicht mit Tuberkulin. Eine prognostische Bedeutung hat die Komplementbindungsreaktion nicht. Sie kann kurz vor dem Tode stark positiv, aber auch völlig negativ ausfallen.

Nach CALMETTE (7), der sich sehr lebhaft für die Unabhängigkeit des Tuberkuloseschutzes von der Tuberkulinempfindlichkeit einsetzt, rufen Tuberkelbacillen nur dann eine Tuberkulinempfindlichkeit hervor, wenn sie *follikuläre Läsionen* verursachen. Treten sie dagegen als „einfache *celluläre Parasiten*“ auf, so bleibt Allergie aus. Aber in beiden Fällen kommt es zu einer Widerstandsfähigkeit gegen virulente Infektionen. „Immunität und Tuberkulinhypersensibilität sind also zwei verschiedene und voneinander unabhängige Zustände der durch den Tuberkelbacillus infizierten Organismen.“

Die abgetöteten Tuberkelbacillen rufen wie die lebenden die *Bildung tuberkulöser Veränderungen* hervor, die voneinander nur wenig oder gar nicht verschieden sind (PRUDDEN und HODENPYLL, STERNBERG, LEWANDOWSKY u. a.). Hieraus geht hervor, daß durch die Abtötung die Fähigkeit der Tuberkelbacillen, tuberkulöse Gewebsveränderungen zu erzeugen, nicht nachweislich aufgehoben ist. Hieraus folgt aber noch nicht, daß auch die immunisierende Wirkung durch die Abtötung nicht beeinträchtigt ist. In diese Verhältnisse können nur die

Immunitätsprüfungen an Versuchstieren, die mit abgetöteten Tuberkelbacillen vorbehandelt sind, einen Einblick gewähren.

In dieser Richtung beobachteten ZINSSER, WARD und JENNINGS, PETROFF und STEWART sowie BRANCH einen gewissen Schutz bei den mit abgetöteten Tuberkelbacillen geimpften Tieren gegen virulente Tuberkelbacillen. Der Schutz war nicht vollständig und abhängig von der Infektionsdosis, er war aber gegenüber den Kontrollen erheblich.

CALMETTE (3) impfte 1907 *Meerschweinchen* mit 5 mg Tuberkelbacillen, die zur ersten Impfung auf 100° und zur zweiten auf 65° erhitzt wurden. 45 Tage später wurden sie mit 10 mg (!) Rindertuberkelbacillen infiziert. Die Impflinge überlebten die Kontrollen um 7—10 Monate. Ferner impfte er Versuchstiere mit Tuberkelbacillenaufschwemmungen, die durch 30 Min. langes Erhitzen auf 65° abgetötet waren. 30 Tage später wurden sie mit 3 mg lebenden Rindertuberkelbacillen intravenös infiziert. Die Kontrollen zeigten allgemeine Tuberkulose, während die Impflinge nur in den bronchialen und mediastinalen Lymphknoten Veränderungen aufwiesen. RAW, der wohl zuerst die Impfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen bei Kindern durchführte, berichtet gleichfalls über einige ermutigende Ergebnisse.

Auch STRENG und RYTI erzeugten mit abgetöteten Tuberkelbacillen einen gewissen Schutz von schwankender Dauer beim Meerschweinchen. Eine Vorbehandlung mit lebenden Bakterien ergab keine besseren Ergebnisse.

PETROFF, JENNINGS und BRANCH impften 66 Meerschweinchen intraperitoneal in dreitägigen Intervallen 3mal mit 2,5 mg abgetöteten humanen Tuberkelbacillen. Die Tiere wurden fast sämtlich (etwa 95%) tuberkulinüberempfindlich. 4 Wochen nach der ersten Impfung wurden je 22 Tiere neben ebensoviel Kontrollen mit 440, 4400 und 44 000 Menschentuberkelbacillen reinfiziert. In der mit 44 000 Tuberkelbacillen infizierten Gruppe starben 20 Kontrollen und 9 vorbehandelte Meerschweinchen, in Prozentzahlen ausgedrückt 91 : 41. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug bei den Kontrollen 150 Tage, bei den geimpften 240 Tage. Die erste Kontrolle starb am 63. Tage und der erste Impfling am 150. Tage. In den beiden zur Zeit der Veröffentlichung noch nicht abgeschlossenen beiden anderen Gruppen wurden zunächst ähnliche Verhältnisse festgestellt. Es war also eine deutliche Steigerung der Widerstandsfähigkeit, wenn auch keine volle Immunität durch die Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen eingetreten.

LÖWENSTEIN impfte Meerschweinchen subcutan bzw. intraperitoneal mit 4 Jahre alten, abgestorbenen Glycerinbouillonkulturen. Die Reinfektion erfolgte 5 Monate später, an der die Kontrollen in 10 Wochen zugrunde gingen, während die Impflinge noch nach einem Jahr am Leben und scheinbar gesund waren.

LANGER impfte 2 Meerschweinchen mit durch Hitze abgetötete Tuberkelbacillen, worauf sie allergisch wurden. Die Impflinge wurden mit 4 Kontrollen infiziert. Die Kontrollen starben nach 1—3 Monaten. Angaben über die Impflinge fehlen. Später teilte LANGER mit, daß er Meerschweinchen mit 5 mg seines Impfstoffes geimpft und ihnen hierdurch einen noch 5 Monate später nachweisbaren Schutz verliehen habe.

In den Versuchen von UHLENHUTH und JÖTTEN wiesen die Impflinge gegenüber den Kontrollen eine gewisse, wenn auch geringe Resistenzsteigerung auf.

LANGE, FREUND und JOCHIMSEN erzielten durch parenterale Verimpfung von abgetöteten Tuberkelbacillen auf Meerschweinchen vielfach eine Resistenzerhöhung gegenüber einer Intracutaninfektion mit $\frac{1}{1000000}$ bis $\frac{1}{10000000}$ mg Rindertuberkelbacillen von mittlerer Virulenz (häufiges Ausbleiben des Primäraffektes und Verzögerung der hämatogenen Ausbreitung der Tuberkulose). Diese Resistenz ging aber über die Leistung einer angeborenen natürlichen höheren Widerstandsfähigkeit bei einzelnen nicht vorbehandelten Meerschweinchen nicht hinaus. Die von den Lungen oder vom Darm und Nasen-Rachenraum spezifisch vorbehandelten und die unspezifisch mit abgetöteten Colibakterien, lebenden, schwach virulenten Milzbrandbacillen oder mit Milzextrakt von normalen Kälbern geimpften Meerschweinchen ließen niemals eine Resistenzsteigerung erkennen. Fehlen der Tuberkulinempfindlichkeit und des Impfschutzes gingen parallel. LANGE dehnte mit seinen Mitarbeitern JOCHIMSEN und MAGAT seine Schutzimpfversuche mit abgetöteten Tuberkelbacillen auf Kaninchen sowie auf den SCHRÖDERSCHEN Impfstoff sowie das Helpin aus. Es gelang ihnen hierdurch, den Verlauf der experimentellen Tuberkulose abzuschwächen, konnten aber durch die Vorbehandlung die Entstehung tuberkulöser Erkrankungen nach einer intravenösen Reinfektion mit abgeschwächten Rindertuberkelbacillen nicht verhindern.

Der Impfschutz war seinem Grad nach meist gering und nur bei einem Teil der Tiere nachweisbar. Die sub- und intracutane Vorbehandlung hatte etwas bessere Erfolge als die intravenöse.

BESSAU (1916) und LANGER (2) fanden, daß 7 mit abgetöteten Tuberkelbacillen vorbehandelte und dann mit 3 Kontrollen einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzte Meerschweinchen länger als die Kontrollen lebten. Eine Lebensverlängerung von 68 Tagen auf 270 erzielte LANGER (5) auch bei *Kaninchen*. Der Immunisierungseffekt war mit dem LANGERSCHEN Impfstoff der gleiche wie mit BCG CALMETTES [LANGER (6)], dagegen ist nach LANGE und LYDTIN der durch die Vorbehandlung mit lebenden bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Tuberkelbacillen (BCG) gesetzte Impfschutz beim Meerschweinchen besser als der von abgetöteten Tuberkelbacillen.

Ferner impfte RAW eine große Versuchsreihe von Kaninchen und Meerschweinchen subcutan mit durch Hitze abgetöteten Menschentuberkelbacillen und infizierte sie neben Kontrollen mit 0,1 mg Rindertuberkelbacillen. Die Kontrollen starben innerhalb von 3 Monaten an Tuberkulose, während von den Impfungen nur ein Kaninchen und 2 Meerschweinchen nach einigen Wochen an einer Septicämie verendeten. Die übrigen Impflinge nahmen zu und zeigten nach etwa 5 Monaten bei der Sektion nur an der Infektionsstelle und den lokalen Lymphknoten Tuberkulose.

RAW vaccinierte 5 Kaninchen subcutan 2mal mit 0,01 mg durch Hitze abgetöteten Menschentuberkelbacillen. 4 Wochen später wurden sie neben 5 Kontrollen mit 0,1 mg Rindertuberkelbacillen infiziert. Die Kontrollen starben in den folgenden 4 Monaten, in denen die geimpften am Leben blieben. Weiteres hat RAW nicht mitgeteilt.

WESTENRIJK tötete die Tuberkelbacillen (BESREDKASche Stammkultur) durch mehrfaches Gefrieren und Zerreiben ab und impfte mit ihnen Kaninchen subcutan und intravenös. Er kommt zu dem Schluß, daß die Immunisierung mit abgetöteten Tuberkelbacillen eine relative, praktisch ausreichende Immunität erzeugt. Die Impfung kann auch bei Kindern bei sehr vorsichtiger Dosierung angewendet werden. Es sind ganz junge Kulturen zu verwenden. In der immunisierenden Wirkung von lebenden und abgetöteten Tuberkelbacillen besteht kein grundsätzlicher Unterschied. Ein Herd mit lebenden Tuberkelbacillen wirkt dauernd immunisierend, ein Herd mit toten Tuberkelbacillen braucht einen mit der Resorption gleichen Schritt haltenden Zuschub.

Gewissen Schutz mit abgetöteten Tuberkelbacillen erzielten bei Versuchstieren ferner ARONSON, JOCHIMSEN, MAGAT, VANDREMER, VERDINA, CALMETTE und BRETON. Dagegen konnten SELTER, UHLENHUTH (5), DOLD, SELIGMANN und v. GUTFELD einen Impfschutz durch abgetötete Tuberkelbacillen nicht erzielen, und zwar wohl deshalb, weil die Nachinfektion zu stark war. Allerdings fanden BR. LANGE und seine Mitarbeiter FREUND, JOCHIMSEN und MAGAT selbst bei minimalen Inhalationsinfektionen (1—10 Tuberkelbacillen) keine Resistenzerhöhung. Zur Vorbehandlung benutzten sie jedoch bovine Tuberkelbacillen, die sie durch zweistündigen Aufenthalt im strömenden Dampf abgetötet hatten. Ferner erfolgte die Reinfektion schon 3 Wochen nach der letzten Vorbehandlung.

Die *Impfung von Kindern mit abgetöteten Tuberkelbacillen* ist wohl zuerst von RAW durchgeführt worden. Sie wurde später von MARAGLIANO, LANGER u. a. aufgenommen. LANGER und VETTERS beobachteten bei einer großen Anzahl von Kindern, die mit dem LANGERSCHEN Impfstoff¹ behandelt waren, eine Überempfindlichkeit der Haut. ZADEK und MEYER impften 34 Kinder aus tuber-

¹ LANGER (7) benutzt zur Herstellung seines Impfstoffes Tuberkelbacillen, die er zunächst auf 2%iger Glycerinbouillon mit einem Zusatz von Methylenblau (1 : 200 000) züchtet. Hier wachsen die Tuberkelbacillen ziemlich langsam, meist unter Absorption des Methylenblaus, so daß die Tuberkelbacillenhäutchen bläulich gefärbt sind. Nach Absorption des Methylenblaus geht das Wachstum in Form farbloser, sehr dünner Häutchen weiter. Es folgt eine Übertragung dieser Häutchen auf gewöhnliche 2%ige Glycerinbouillon, wo sie in wenigen Tagen zu einem die ganze Oberfläche bedeckenden Rasen auswachsen. Nach 5tägigem Wachstum werden die Tuberkelbacillen gesammelt und zu einer gleichmäßigen Aufschwemmung verarbeitet. Diese Aufschwemmung wird eine halbe Stunde auf 70° erhitzt, eine halbe Stunde zentrifugiert (3000 Umdrehungen), die überstehende Flüssigkeit in großen Ampullen abgefüllt, eine halbe Stunde auf 100° erhitzt und mit 0,5% Phenol versetzt. Vor dem Phenolzusatz erfolgt Prüfung auf Apathogenität am Meerschweinchen.

kulösen Familien im Alter von 1 und 1 $\frac{1}{2}$ Jahren und verfolgten sie bis zu 4 Jahren weiter. Die meisten Impflinge gaben eine positive Intracutanreaktion. Alle 6 Wochen wurden die Kinder klinisch und röntgenologisch untersucht. 33 von den 34 Kindern waren zur Zeit des Berichtes (nach 5 Jahren) tuberkulosefrei. Beim 34. Kinde wurde nur röntgenologisch eine Lungentuberkulose ermittelt. Klinische Erscheinungen und körperliche Anzeichen traten nicht auf.

LANGER führte an 27 mit abgetöteten Tuberkelbacillen geimpften Kindern Tuberkulinproben durch. 3 Wochen nach der Impfung reagierten alle 27 Kinder negativ, in der 6. Woche 6 positiv. Im 3. Monat waren von 20 Proben 7 stark, 5 mittel und 3 schwach positiv sowie 5 negativ.

LANGER bezweckt mit seinem aus abgetöteten Tuberkelbacillen bestehenden Impfstoff keine Verhütung, sondern nur eine Abschwächung der Tuberkuloseinfektion, keine Dauerwirkung, sondern nur eine Wirkung während der Zeit stärkster Bedrohung.

Auch SPAHLINGER verwendet abgetötete Tuberkelbacillen zur Impfung. Die Abtötung erfolgt aber nicht durch Erhitzen, sondern durch ein Jahr langes Lagern. Er benutzt arteigene Tuberkelbacillen, d. h. also zur Impfung am Rind den Typus bovinus und am Menschen den Typus humanus, die er ohne Tierpassagen aus den tuberkulösen Veränderungen rein gezüchtet hat. Hierzu dient als Nährboden defibriniertes Blutserum, Ascites, Pleuraexsudat oder Organextrakt der betreffenden Tierart, die in Reagensgläsern aus Jenaer Glas bei 65° koaguliert werden. Nach dem Erkalten wird etwas normales unerhitztes Serum oder Extrakt hinzugesetzt und das Röhrchen im Brutofen auf 48 Stunden wieder schräg gelegt, so daß die ganze Oberfläche von der Flüssigkeit bedeckt ist, und das normale Serum in das koagulierte Serum eindringen kann. Hierauf ist der Nährboden zur Gewinnung von Reinkulturen fertig. Die reingezüchteten Tuberkelbacillen werden zur Herstellung des Impfstoffes auf flüssigem Serum, Ascites oder Pleuraexsudat kultiviert. Die so erhaltenen Bakterien werden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, unter Abschluß von Sauerstoff in Ampullen eingeschmolzen und so lange kühl und dunkel aufbewahrt, bis die Tuberkelbacillen abgestorben sind, was in etwa einem Jahr eintritt. Vor dem Gebrauch wird der Impfstoff, N. SPAHLINGERS *Anti-Tuberculosis Vaccine* „New“, geprüft, ob auch wirklich die Tuberkelbacillen abgestorben sind. Da beim Menschen auch Mischinfektionen mit humanen und bovinen Tuberkelbacillen vorkommen, verwendet man zweckmäßig eine Mischung 1. von bovinen Bakterien aus bovinem Kulturmaterial, 2. von bovinen Bakterien aus humanem Kulturmaterial und 3. humane Tuberkelbacillen aus humanem Kulturmaterial. Empfehlenswert ist die Zugabe von Antiseptics zur fertigen Vaccine.

Bei der Prüfung der Vaccine an Kälbern fand SPAHLINGER einen „weitgehenden Schutz“.

LAMONT, KERR und SHANKS impften 11 Rinder (Kühe und Kälber) mit H. SPAHLINGERS *Anti-Tuberculosis Vaccine* „New“ teils intravenös, teils intramuskulär und teils subcutan. Nach 6 Monaten wurden die Impflinge und 7 Kontrollen mit virulenten Tuberkelbacillen, die unvorbehandelte Tiere in 1—2 Monate töteten, reinfiziert. Von den 7 Kontrolltieren starben 5 nach 2 Monaten an generalisierter Tuberkulose, während 2 Kontrollen und die mit den Kontrollen in einem Stall gehaltenen 11 Impflinge 6 Monate anscheinend gesund blieben. Über das weitere Schicksal liegt noch kein Bericht vor.

C. Eigene Tuberkulosearbeiten.

1. Versuche zur Bekämpfung der Rindertuberkulose.

a) Einleitung und Vorversuch.

v. BEHRING, RÖMER und RUPPEL, KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER, FRIEDMANN sowie CALMETTE und GUÉRIN waren anfangs der Meinung, mit einer ein- bzw. zweimaligen Impfung und ohne Durchführung besonderer hygienischer Maßnahmen ihre Impflinge zeitlebens gegen die Tuberkulose schützen zu können. Die Erfahrung hat aber gelehrt, daß diese Hoffnung unerfüllbar ist. Als ich mein durch hygienische Maßnahmen wesentlich unterstütztes Impfverfahren mittels Antiphymatol¹ 1908 und 1909 veröffentlichte (1, 3, 14, 15, 17), führte ich neben der jährlich zu wiederholenden Impfung noch besondere Maßnahmen zur Verminderung der Ansteckungsgefahr [Schutz vor einer Milchinfektion, Abschlachten der klinisch tuberkulosekranken Tiere, Aufstellen der auf Tuberkulin (Phymatin) reagierenden Tiere im Stall in geschlossener Reihe] durch. Zu diesen Maßnahmen gaben die Erwägungen über die Gründe des Versagens der Bovovaccination und der Taurumanimpfung in der Praxis Anlaß. Das Versagen dieser Impfverfahren führte ich zurück 1. auf den auf etwa 1 Jahr beschränkten Impfschutz und die für praktische Verhältnisse bestehende Unmöglichkeit, den Impfschutz durch jährliche Nachimpfungen mit den bei den genannten Impfverfahren verwendeten menschenpathogenen Tuberkelbacillen (S. 16) zu verlängern und 2. auf die auch in ihrer Stärke begrenzte Immunität.

Es ist selbstverständlich, daß für die alljährlichen Nachimpfungen der allmählich zu Milchkühen heranwachsenden Impflinge nur ein auch für Menschen ungefährlicher Impfstoff verwendet werden kann, der auch gleichzeitig die Impfung und Wartung der Impflinge in jeder Weise ungefährlich gestaltet. Die bis zur Unschädlichkeit auch für Menschen (zunächst gemessen am Meerschweinchen)² erforderliche Abschwächung des ohne Meerschweinchenpassage unmittelbar aus der Lunge eines Phthisikers heraus- und fortgezüchteten humanen Tuberkelbacillenstammes wurde 1902 auf biologischem Wege sowie durch stundenlanges Erwärmen auf 52—53 ° durchgeführt und bereits seit 1903 als Impfstoff gegen die Rindertuberkulose in einem größeren Bestand erprobt. Während von BEHRING bei seiner Bovovaccination und KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER bei ihrer Taurumanimpfung virulente Menschentuberkelbacillen intravenös verimpften, unterscheidet sich die von mir gewählte Impfweise durch die Verwendung von bis zur Unschädlichkeit teils biologisch teils thermisch abgeschwächten bzw. abgetöteten Menschentuberkelbacillen, bald darauf auch von in gleicher Weise behandelten Rindertuberkelbacillen, die außerdem subcutan injiziert wurden.

Der zu meinem *Vorversuch* dienende größere Rinderbestand war in großen, älteren dicht besetzten Stallungen untergebracht und war stark tuberkulose-

¹ Antiphymatol leitet sich ab von *φυμα* = tuberculum, das Knötchen.

² Wie die weiteren Untersuchungen gezeigt haben, erweist sich der aus abgeschwächten humanen und bovinen Tuberkelbacillen hergestellte Impfstoff, sofern er für Meerschweinchen unschädlich ist, auch für Menschen als apathogen. Von anderer Seite sind die gleichen Befunde erhoben worden. Unter anderem schreibt BR. LANGE, daß der Mensch durchweg in allen Lebensaltern nachgewiesenermaßen eine höhere Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose zeigt als das Meerschweinchen.

verseucht. Von den Kühen reagierten über 80% und von Jungvieh 40% auf Tuberkulin. Die Impflinge, die unter den tuberkulösen Tieren standen, waren somit in reichem Maße der natürlichen Ansteckung ausgesetzt, zumal ein Ausmerzen tuberkulöser Tiere hier nicht stattfand. Die Impfungen wurden von allen Kälbern, nur diese wurden zunächst vacciniert, ohne jeden Nachteil vertragen. Die Tiere entwickelten sich gut. Auch die Nachimpfungen, die ein halbes Jahr später und sodann alljährlich durchgeführt wurden, erwiesen sich als völlig unschädlich (KLIMMER 4 und 6). Die Abschwächung bzw. Abtötung der zur Impfung benutzten Tuberkelbacillen machte nicht nur die Impfung und Wartung der Tiere für den Tierarzt und das Stallpersonal, sondern auch den Genuß von Fleisch und Milch dieser Tiere für die Konsumenten vollkommen ungefährlich.

In diesem Vorversuch wurde neben den Impfungen eine entsprechende Anzahl Kontrollkälber ungeimpft gelassen und beide in völlig gleicher Weise zusammengehalten. Bei der etwa zwei Jahre nach der ersten Impfung vorgenommenen thermischen Tuberkulinprobe mit 0,3—0,5 g Tuberculinum Kochii und zweistündigen Temperaturmessungen von der 8. bis 22. Stunde reagierten von 24 Kontrollkälbern 9 Stück = 37,5%, dagegen von den Impfungen keins. Von etwa 60 vorbehandelten Kälbern sind 5 geschlachtet worden und 3 an verschiedenen Krankheiten verendet. Bei der Ausübung der Fleischschau und bei den Sektionen, die teils von einem den Versuchen fernstehenden Tierarzt (TROST in Dohna), teils von mir vorgenommen wurden, konnten bei den Impfungen irgendwelche tuberkulöse Prozesse nicht festgestellt werden.

b) Die Abschwächung der Tuberkelbacillen.

Neben diesen Versuchen in der Praxis liefen umfangreiche Laboratoriumsarbeiten über die Abschwächung der Tuberkelbacillen vom Typus humanus, bovinus und gallinaceus, deren Ergebnisse bereits auf Seite 3 mitgeteilt wurden. Bei der Abschwächung in vitro wurde unter anderem beobachtet, daß z. B. der Typus humanus, der anfangs in charakteristischer Weise in Form trockener, bröckliger, faltiger, glanzloser Häutchen auf Glycerinagar und Glycerinbouillon wuchs, nach längerer Einwirkung von 25% iger Kochsalzlösung (in der die Tuberkelbacillen gleichmäßig verrieben wurden), nunmehr auf den genannten Nährböden wie der Typus gallinaceus wuchs. Er bildete weiche, saftige, feuchtglänzende, anfangs glatte, später leicht faltige, leicht zerreibliche, auf Glycerinbouillon leicht zerreibliche, etwas schneller wüchsige Kolonien. Außer einer geringfügigen Virulenzabnahme war bei ein- oder zweimaliger Einwirkung der Kochsalzlösung das pathogene Verhalten nicht verändert, so blieben sie u. a. noch weitgehend meerschweinchenvirulent. In dieser Richtung erfolgte also eine Anpassung an den Typus gallinaceus selbstverständlich nicht, sondern die Änderung beschränkte sich ausschließlich auf die Wuchsform.

KLIMMER (5) wies unter anderem auf einen humanen Tuberkelbacillenstamm hin, der zunächst in einer Menge von 0,000001 mg Meerschweinchen nach intramuskulärer Infektion in 7 Wochen an allgemeiner Tuberkulose tötete, und den er schrittweise derart abschwächte, daß die jeweils kleinste, nicht mehr tuberkuloseerzeugende Dosis von 1:1000000 mg auf $\frac{1}{10000}$, $\frac{1}{100}$ und über 1 mg anstieg. Ganz in gleicher Weise wurden auch bovine und aviäre Tuberkelbacillenstämme abgeschwächt. Durch die schrittweise Abschwächung war das

Wachstum auf Nährböden nicht beeinträchtigt. Die Virulenzprüfungen wurden mit den 2. und 3. Generationen der nach der Abschwächung auf Nährböden fortgezüchteten Tuberkelbacillen vorgenommen. Die einmal erreichte Abschwächung kehrte bei der Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden nicht wieder zurück. Der einmal erreichte Abschwächungsgrad hielt sich auch in den späteren Generationen konstant. Bei den Fortzüchtungen nahm die Virulenz sicher nicht zu, eher ist in den inzwischen verflossenen 25—30 Jahren eine leichte weitere Abschwächung eingetreten. Die bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Tuberkelbacillen blieben es also auch bei den Fortzüchtungen. Um der Gefahr zu begegnen, daß durch eine über eine gewisse Grenze fortschreitende Abschwächung die antigene, immunisierende Wirkung leidet, ist rechtzeitig für einen Ersatz durch frisch abgeschwächte Stämme zu sorgen. Die mitigierten Tuberkelbacillen erwiesen sich nicht nur für Meerschweinchen, sondern auch für Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde, Schafe, Ziegen, Rinder und Pferde, sowie auch für den Menschen (S. 60) als unschädlich und erlangten auch im lebenden Tierkörper nach einer der praktischen Nutzanwendung, also der üblichen Impfwweise und Dosierung, entsprechenden Applikation eine erhöhte Virulenz nicht zurück. Selbst unmittelbar aufeinanderfolgende Tierpassagen mit verstärkten Dosen änderten dieses Ergebnis nicht.

Solche *Passageversuche* sind in größerer Zahl besonders an Kaninchen durchgeführt worden, wobei der Tuberkuloseimpfstoff bis zur 5fachen Rinderdosis teils subcutan und teils intravenös eingespritzt wurde. Hierauf wurden diese Tiere nach verschieden langer Zeit (1, 2, 4, 10 und 20 Wochen) getötet, genau untersucht und das umgebende Gewebe an der Impfstelle mit den gleichseitigen Achsel-, Ellbogen-, Kniefalten- und Leistenlymphknoten, aus verschiedenen Teilen der Lunge entnommene Stückchen mit Bronchiallymphknoten, Leberstücke mit den Portallymphknoten, Milz und einzelne Knochenmarkstückchen sowie die Nieren getrennt und möglichst fein verrieben, mit steriler 1%iger Kochsalzlösung aufgenommen und Meerschweinchen eingespritzt. Die Meerschweinchen wurden nach 2 Monaten und später getötet und untersucht (KLIMMER 9).

Aus den zahlreichen Versuchen, die gleiche Resultate lieferten, sei hier nur ein Beispiel mitgeteilt (KLIMMER 8):

Kaninchen 664: 12. Juli 20 mg thermisch abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan. 30. November getötet; frei von Tuberkulose. Aus den Organen wurden Verreibungen hergestellt.

Meerschweinchen 315 erhielt am 30. November Lungenverreibung subcutan. 8. Februar getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 316: 30. November Lungenverreibung intramuskulär. 25. Januar getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 317: 30. November Nierenverreibung intraperitoneal. 18. März getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 318: 30. November Nierenverreibung intramuskulär. 12. Februar getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 319: 30. November Milzverreibung intraperitoneal. 17. März getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 320: 30. November Milzverreibung intramuskulär. 20. März getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 321: 30. November Verreibung der Impfstelle und der regionären Lymphknoten intraperitoneal. 25. Januar getötet; frei von Tuberkulose.

Meerschweinchen 322: 30. November wie zuvor. 19. März getötet; frei von Tuberkulose.

Aus diesen von Zeit zu Zeit wiederholten Passageversuchen, sowie bis in die neueste Zeit fortgeführten unmittelbaren Prüfungen der weitergezüchteten Kulturen der abgeschwächten Tuberkelbacillen an Meerschweinchen geht hervor, daß *die einmal abgeschwächten Tuberkelbacillen weder in der Kultur noch bei den Passageversuchen im Tierkörper ihre Virulenz wieder erlangen und sich im Tierkörper etwa wie abgetöte Tuberkelbacillen verhalten.*

Mäßige Dosen (bis etwa 1 mg) rufen beim *Meerschweinchen* nach *subcutaner* Einspritzung eine geringe örtliche Schwellung und Infiltration hervor. Die regionären Lymphknoten werden kaum in Mitleidenschaft gezogen. Im weiteren Verlauf kommt es nicht zur Absceßbildung oder Fortschreiten der Infektion. In 14 Tagen bis 3 Wochen verschwindet die örtliche Reaktion.

Nach *großen Dosen* (etwa 5 mg und darüber) tritt örtlich ein etwas stärkeres Ödem auf; es kommt meist zur Abszedierung und Geschwürbildung unter Schwellung des regionären Lymphknotens. Diese Veränderungen heilen in etwa einem Monat restlos aus. Zu einer fortschreitenden Infektion kommt es nicht.

Massive Dosen (etwa 10 mg) rufen etwa die gleichen örtlichen Veränderungen hervor wie zuvor. Außerdem kann man vielfach kleine grauweißliche Herde in Leber, Lunge und Milz vorübergehend auftreten sehen, die aber zum Unterschied von echten Tuberkeln spätestens nach einigen Monaten wieder restlos verschwinden. Werden diese Knötchen oder die örtlichen Veränderungen auf gesunde Meerschweinchen aseptisch übertragen, so rufen sie keine Erkrankung hervor.

Nach *intra-peritonealen* Einspritzungen *kleiner Dosen* (bis etwa 1 mg), werden im allgemeinen keine Veränderungen bei der Sektion der Meerschweinchen beobachtet. Dagegen reizen *große Dosen* (etwa 5 mg) das Netz. Es rollt sich zusammen und es treten Knötchen auf, die im Inneren Tuberkelbacillenhäufen einschließen. Im Verlauf von einem Viertel- bis einem halben Jahr bilden sich die Knötchen wieder zurück und die Bauchhöhle wie auch die entfernteren Organe zeigen normalen Befund. *Massive Dosen* können eine heftige fibrinöse Peritonitis und kalte Abscesse und sogar den Tod durch Vergiftung, aber nicht durch Tuberkulose hervorrufen, denn diese Veränderungen verursachen auf gesunde Meerschweinchen verimpft keine Tuberkulose.

Mäßige Dosen (etwa 1 mg) in die *Blutbahn* verimpft werden bis auf eine in etwa 8 Tagen vorübergehende, harmlose Schwellung der Lymphknoten ohne Erscheinungen vertragen. *Massive Dosen* können in etwa einem Vierteljahr sich zurückbildende, nicht verkäsende Knötchen in Lunge, Leber und Milz hervorrufen. Die Knötchen verursachen nach Verimpfung keine Tuberkulose.

Die *Kaninchen* verhalten sich gegen die abgeschwächten Tuberkelbacillen im wesentlichen wie die Meerschweinchen, doch sind sie gegen intravenöse Injektionen insofern etwas empfindlicher, als sie interkurrenten Lungenerkrankungen leichter anheimfallen.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß die von mir bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Tuberkelbacillenstämme, wie sie auch zur Impfung gegen die Tuberkulose verwendet werden, bei den Versuchstieren Tuberkulose nicht zu erzeugen vermögen, und zwar selbst in Mengen nicht, die millionenfach über den tödlichen Dosen der Ursprungsstämme liegen. Die bei großen Mengen abgeschwächter Tuberkelbacillen auftretenden Knötchen verkäsen nicht, sondern bilden sich in einem Viertel- bis einem halben Jahr wieder zurück, auch rufen

sie nach Verimpfung auf weitere Versuchstiere keine Tuberkulose hervor. Sie sind in dieser Richtung ebenso unschädlich wie abgetötete Tuberkelbacillen.

Bei *Affen* rufen *subcutane* Einspritzungen von etwas größeren Dosen abgeschwächter Tuberkelbacillen leicht Abscesse hervor, die bald durchbrechen und wieder verheilen.

Rinder, namentlich wenn sie tuberkulosefrei sind, vertragen erstmalige *subcutane* Einspritzungen von 5—10 ccm Impfstoff aus abgeschwächten Rindertuberkelbacillen (Antiphymatol) im allgemeinen ohne wahrnehmbare Veränderungen. Werden aber die Impfungen in Zeitabständen von einem halben oder einem Jahr wiederholt oder sind die Impflinge tuberkulös infiziert, so reagieren sie, wenn auch selten, mit leichteren oder stärkeren ödematösen Anschwellungen. Zuweilen kommt es zur Bildung von Abscessen, welche die Größe eines mittleren Apfels erreichen können und mitunter durchbrechen. Dann bilden sie sich etwas schneller, sonst langsamer im Verlauf von etwa einem halben bis einem Jahr wieder zurück.

Tuberkulöse Versuchstiere vertragen bis auf die zuweilen auftretenden erwähnten Lokalreaktionen beim Rind die Einspritzungen selbst großer Dosen abgeschwächter Tuberkelbacillen anstandslos. Selbst beim *schwer tuberkulösen Meerschweinchen* kommt es weder zu hervortretenden Herdreaktionen (innerer Tuberkulinreaktion) noch Vergiftungserscheinungen, wie diese durch Tuberkulininjektionen leicht ausgelöst werden. Auch in dieser Richtung einige Beispiele:

Meerschweinchen 519: 31. 12. 07, Gewicht 230 g, 4 mg virulente humane Tuberkelbacillen intraperitoneal.

23. 1. 08: Gewicht 275 g.

28. 1. 08: Gewicht 260 g, 10 mg abgeschwächte Menschentuberkelbacillen subcutan.

29. 1. 08: Gewicht 265 g, 20 mg abgeschwächte Menschentuberkelbacillen subcutan.

30. 1. 08: Gewicht 270 g, 30 mg abgeschwächte Menschentuberkelbacillen subcutan.

1. 2. 08: Gewicht 275 g, 40 mg abgeschwächte Menschentuberkelbacillen subcutan.

7. 2. 08: Gewicht 240 g, getötet.

Sektionsbefund: Tuberkulose des Netzes, Peritoneums, der Milz (hochgradig), Lunge (hochgradig), Flüssigkeitsansammlung in Unterhaut und Bauchhöhle, keine Anzeichen innerer Tuberkulinreaktion.

Meerschweinchen 522: 31. 12. 07: Gewicht 220 g, 4 mg virulente Menschentuberkelbacillen intraperitoneal.

23. 1. 08: Gewicht 260 g.

28. 1. 08: Gewicht 250 g, 10 mg abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan.

29. 1. 08: Gewicht 250 g, 20 mg abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan.

30. 1. 08: Gewicht 260 g, 30 mg abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan.

1. 2. 08: Gewicht 260 g, 40 mg abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan.

6. 2. 08: Gewicht 240 g, 50 mg abgeschwächte Tuberkelbacillen subcutan.

12. 2. 08: Gewicht 220 g, verendet.

Sektionsbefund: Hochgradige Tuberkulose der Lunge und Milz, Tuberkulose des Netzes und Peritoneums; Exsudat in Subcutis, Bauch- und Brusthöhle. Keine Anzeichen innerer Tuberkulinreaktion.

Aus den Versuchen ist zu entnehmen, daß die abgeschwächten Tuberkelbacillen auch in sehr großen Dosen auf hochgradig tuberkulöse Meerschweinchen, die zuweilen schon durch 0,05 ccm Phymatin (ein Spezialtuberkulin für die Conjunctivalreaktion bei Rindern) getötet werden, nicht toxisch wirken.

Bei der praktischen Nutzenanwendung der Schutz- und Heilimpfung der Rinder gegen die Tuberkulose verwendete ich anfangs biologisch, später thermisch

und chemisch in vitro bis zur Unschädlichkeit abgeschwächte Tuberkelbacillen, und zwar für Rinder den Typus bovinus und für Menschen (S. 60) den Typus humanus.

c) *Immunisierungsversuche mit abgeschwächten humanen und bovinen Tuberkelbacillen an Meerschweinchen und Kaninchen.*

Die bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Menschen- und Rindertuberkelbacillen *sensibilisieren* Meerschweinchen. Die Intracutanreaktionen waren 20 Tage bis 5 Monate nach der Vorbehandlung mit abgeschwächten humanen Tuberkelbacillen positiv. Früher und später fanden keine Prüfungen statt. Die Reaktionen waren im allgemeinen nach subcutaner und intramuskulärer Vorbehandlung stärker als nach intraperitonealer und intravenöser. Die Reaktionsstärke war weitgehend unabhängig von der Tuberkelbacillendosis. Es wurden sowohl nach der subcutanen Vorbehandlung mit 3 mg bis herab zu 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001, mg abgeschwächten Menschentuberkelbacillen noch deutliche Intracutanreaktionen erzielt. Bei der Vorbehandlung mit 0,16 mg abgeschwächten Rindertuberkelbacillen wurde noch nach 13 Monaten Allergie beobachtet.

Mit den zur Avirulenz abgeschwächten Tuberkelbacillen wurde eine große Anzahl von *Immunisierungsversuchen* an *Kaninchen* und *Meerschweinchen* durchgeführt, die zum Teil durch vorzeitige interkurrente Krankheiten und Todesfälle mehrfach beeinträchtigt wurden. Nicht alle Ergebnisse fielen gleichmäßig aus; neben voller Immunität gegen eine wirksame Infektion wurden sowohl mäßige Resistenzsteigerungen und verzögerter Infektionsverlauf als auch Mißerfolge erhalten. Alle Versuchsreihen hier wiederzugeben, würde zu weit führen. Nur einige Beispiele will ich hier herausgreifen.

In der ersten Versuchsreihe [KLIMMER (8)] wurde *Kaninchen* 170 viermal mit avirulenten Tuberkelbacillen vorbehandelt. Zum Vergleich wurde Kaninchen 156 mit den von KRÁL-PRAG bezogenen MÖLLERSchen Blindschleiehtuberkelbacillen fünfmal geimpft. Beide Kaninchen wurden sodann mit dem Kontrollkaninchen 191 mit 1 mg bovinen Tuberkelbacillen infiziert. Aus den Protokollen seien hier nur folgende Angaben kurz aufgeführt.

Weibliches Kaninchen 170.

- 2. August: 5 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös. Gewicht 965 g.
- 2. September: 10 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös. Gewicht 1350 g.
- 3. Oktober: 1,2 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös. Gewicht 1580 g.
- 15. Oktober: 20 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös. Gewicht 1585 g.
- 26. Oktober: 1 mg virulente bovine Tuberkelbacillen intraperitoneal; Gewicht 1560 g.
- 7. Februar: Kontrollkaninchen 191 an generalisierter Tuberkulose verendet.
- 24. März: Kaninchen 156 (vorbehandelt mit Blindschleiehtuberkelbacillen) an generalisierter Tuberkulose verendet.

10. April: Kaninchen 170 (vorbehandelt mit avirulenten Tuberkelbacillen) im besten Wohlbefinden getötet. Gewicht 2040 g.

Sektionsbefund: Guter Ernährungszustand. Bis auf nachgenannte Veränderungen vollkommen normal und frei von Tuberkulose.

Am Blinddarm ein kleinbohnen großer, flacher, unregelmäßig gestalteter, graugelber Abscess, der in bzw. unter der Serosa seinen Sitz hat. (Muscularis und Schleimhaut intakt.) Von der Schnittfläche des Abscesses eine graugelbliche, dicke, zähe Masse ausdrückbar, in der Tuberkelbacillen mikroskopisch nicht nachgewiesen werden können. In den Gekröslymphknoten zwei stecknadelkopf große, mäßig derbe, gelbe Einlagerungen, in denen Tuberkelbacillen mikroskopisch nicht nachweisbar sind. Rechte Niere enthält ein graugelbliches, kaum stecknadelkopf großes, in der äußeren Rindenschicht befindliches Knötchen, Hauptlappen der linken Lunge enthält drei kleinerbsengroße, derbe, bindegewebige, graue

Knötchen (Tuberkelbacillen im Tierversuch nachgewiesen), daneben acht stecknadelkopf-große, graue, im Zentrum leicht gelbliche Knötchen. In rechter Lunge drei erbsen- und elf stecknadelkopf-große, zentral zum Teil verkäste Knötchen.

Kaninchen 156.

4. Juni: 5 mg Blindschleiehtuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1435 g.
 29. Juni: 10 mg Blindschleiehtuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2030 g.
 2. September: 10 mg Blindschleiehtuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2310 g.
 6. Oktober: 0,31 mg Blindschleiehtuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2340 g.
 19. Oktober: 1,3 mg Blindschleiehtuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2380 g.
 26. Oktober: 1 mg virulente Rindertuberkelbacillen intraperitoneal; Gewicht 2245 g.
 24. März: Verendet; Gewicht 2080 g.

Sektionsbefund: Stark abgemagert; Tuberkulose der Gekröslymphknoten, des Leberüberzugs (gering), des Zwerchfells (stark), der Nieren (hochgradig), der Lunge (sehr hochgradig), den bronchialen und Körperlymphknoten.

Kontrollkaninchen 191.

26. Oktober: 1 mg Rindertuberkelbacillen intraperitoneal. Gewicht 1970 g.
 7. Februar: Verendet; Gewicht 1440 g.

Sektionsbefund: Tuberkulose des Peritoneums und der Gekrös- sowie Portallymphknoten, der Nieren (hochgradig), Lungen (hochgradigst), Pleura- und Körperlymphknoten.

In einem zweiten Versuch wurde das mit avirulenten Tuberkelbacillen vorbehandelte Kaninchen 181 neben dem Kontrollkaninchen 262 mit 0,1 mg bovinen Tuberkelbacillen in die vordere Augenkammer infiziert.

Kaninchen 181.

27. September: 5,2 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1700 g.
 3. Oktober: 1,2 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1700 g.
 15. Oktober: 2,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1725 g.
 25. Oktober: 3,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1760 g.
 26. November: 8,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 1970 g.
 16. Dezember: 2,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2100 g.
 10. Januar: 3,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2045 g.
 25. Januar: 5,9 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös; Gewicht 2170 g.
 10. Februar: 0,1 mg Rindertuberkelbacillen intraokulär; Gewicht 2190 g.

Kontrollkaninchen 262.

10. Februar: 0,1 mg Rindertuberkelbacillen intraokulär. Gewicht 1980 g.

Kaninchen 181.

21. Februar: An Einstichstelle der Cornea kleiner grauer Fleck, vordere Linsenfläche graues Pünktchen, Gewicht 2190 g.

16. März: Corneafleck verschwunden. Vordere Linsenfläche 2 graue Pünktchen. Gewicht 2200 g.

5. April: Vordere Linsenfläche 4 kleinste weiße Punkte. Gewicht 2200 g.

8. April: Wie zuvor.

6. Juni: Augenbefund unverändert; Gewicht 2150 g, getötet.

Kontrollkaninchen 262.

Injektionsstelle kleiner grauer Fleck. Auf vorderer Linsenfläche 2 miliare und auf Irisfläche 3 miliare Herde. Gewicht 2060 g.

Augapfel vergrößert. Cornea rauchgrau. Randzone auf 2 mm Breite vascularisiert. Irisfläche 8 miliare gelbe Herde. Gewicht 1740 g.

Augapfel vergrößert, Cornea stark getrübt, vascularisiert; in der nasalen Hälfte und am Rand schimmern mehrere gelbe Flecke durch die vorgewölbte Cornea. Gewicht 1830 g.

Augapfel exstirpiert. Cornea stark verdickt, undurchsichtig, vascularisiert und zum Teil von gelben Herden durchsetzt. Vordere Augenkammer enthält trübe schleimige Flüssigkeit. Vordere Irisfläche mit fibrinösen Auflagerungen, darunter zahlreiche gelbe Knötchen. Linse in bröcklige Masse verwandelt. Glaskörper getrübt.

Gewicht 1400 g, getötet.

Sektionsbefund *Kaninchen 181*: Gut genährt, frei von Tuberkulose.

Sektionsbefund *Kaninchen 262*: Stark abgemagert. Tuberkulose der Milz (ein Knötchen), Nieren (mittleren Grades), Lungen (sehr hochgradig), des rechten Hals-, retropharyngealen, bronchialen und rechten Kniefaltenlymphknotens.

Kaninchen 334 und 360 wurden je einmal mit 1 und 0,5 g abgeschwächten Menschentuberkelbacillen, insgesamt also zweimal intravenös vorbehandelt und 52 Tage später neben den Kontrollkaninchen 484 und 485 mit 0,5 mg bovinen Tuberkelbacillen subcutan infiziert.

Die Kontrollkaninchen verendeten 125 bzw. 259 Tage nach der Infektion an Tuberkulose der Lunge (hochgradig), der Infektionsstelle und der Niere (gering), während Kaninchen 334 nach 134 Tagen interkurrent verendete und lediglich Tuberkulose der Infektionsstelle hatte. Kaninchen 360 wurde nach 261 Tagen p. i. getötet. Es wies eine leichte Tuberkulose der Achseldrüse auf.

Kaninchen 322 und 323 wurden insgesamt zweimal, d. h. einmal mit 0,01 und 0,001 g abgeschwächten Menschentuberkelbacillen subcutan vorbehandelt und 60 Tage später neben den Kontrollkaninchen 421, 450 und 451 mit 0,5 mg Rindertuberkelbacillen subcutan infiziert. Kaninchen 322 und 323 wurden nach 174 bzw. 165 Tagen p. i. getötet: sie hatten Tuberkulose der Infektionsstelle. Kaninchen 421 verendete nach 33 Tagen und die Kaninchen 450 und 451 wurden nach 91 bzw. 118 Tagen getötet. Alle drei zeigten Tuberkulose der Infektionsstelle, Lunge (Kaninchen 451 hochgradig) und Kaninchen 421 und 451 außerdem der Nieren (gering).

Kaninchen 183 wurde 10mal intravenös mit 1—5,9 mg und einmal subcutan mit 10 mg avirulenten Tuberkelbacillen vorbehandelt, 48 bzw. 111 Tage nach der letzten Impfung mit 0,1 bzw. 0,5 mg Rindertuberkelbacillen intraokulär neben den Kaninchen 377 und 378 infiziert. Kaninchen 183 wurde nach 365 Tagen p. i. getötet. Es wies lediglich einen klein-kirschgroßen, eingedickten, verkästen Herd in der Lunge auf. Kaninchen 377 wurde ebenfalls nach 365 Tagen getötet; es hatte Tuberkulose der Infektionsstelle (hochgradig), Lunge (stark) und der Niere (gering). Kaninchen 378 wurde nach 63 Tagen getötet. Es zeigte Tuberkulose der Infektionsstelle (hochgradig) und der Lunge (stark).

Kaninchen 345 wurde fünfmal mit 0,5 mg abgeschwächten Rindertuberkelbacillen intravenös vorbehandelt, 6 Tage danach mit 0,5 mg Rindertuberkelbacillen subcutan neben Kontrollkaninchen 484 und 485 infiziert und 184 Tage p. i. getötet. Es hatte Tuberkulose der Infektionsstelle und 3 kleinerbsengroße Herde in der Lunge, während die beiden Kontrollkaninchen nach 125 Tagen verendet bzw. nach 259 Tagen getötet worden sind. Sie zeigten Tuberkulose der Infektionsstelle, Lunge (hochgradig) und der Niere (gering).

Kaninchen 488 wurde zweimal, und zwar mit 1 bzw. 0,5 mg avirulenten Tuberkelbacillen intravenös vorbehandelt, mit 0,5 mg bovinen Tuberkelbacillen subcutan infiziert und nach 298 Tagen getötet. Es hatte Tuberkulose der Impfstelle. Die beiden Kontrollkaninchen 532 und 544 lebten 178 bzw. 255 Tage. Sie wiesen Tuberkulose der Impfstelle, Lunge (532 stark, 544 hochgradig), sowie Kaninchen 544 der Nieren (hochgradig), der Leber und Körperlymphknoten auf.

Kaninchen 552 wurde zweimal mit 0,5 mg abgeschwächten Rindertuberkelbacillen vorbehandelt, 29 Tage später neben den Kontrollkaninchen 589 und 590 mit 0,2 mg virulenten Rindertuberkelbacillen intraokulär infiziert und nach 196 Tagen p. i. getötet. Es hatte Tuberkulose der Infektionsstelle (stark), Lunge (gering) und des Darmes (gering). Die Kontrollen überlebten 164 bzw. 182 Tage die Infektion. Sie wiesen auf: Tuberkulose der Infektionsstelle (hochgradig), Lunge (stark), Nieren (gering bzw. stark) und Kaninchen 589 außerdem der Milz (gering), Körperlymphknoten und des Darmes (gering).

In fast völliger Übereinstimmung verlief der intraokuläre Infektionsversuch an den zweimal mit 0,5 mg abgeschwächten Rindertuberkelbacillen vorbehandelten Kaninchen 539 und den Kontrollkaninchen 377, 589 und 590.

Meerschweinchen 332 (Gewicht 510 g) und *334* (Gewicht 355 g) wurden mit 0,32 mg abgeschwächten Menschentuberkelbacillen (M 44) subcutan vorbehandelt, 60 Tage später

neben den Kontrollmeerschweinchen 376 (Gewicht 315 g) und 377 (Gewicht 370 g) mit $\frac{1}{10000}$ mg humanen Tuberkelbacillen subcutan infiziert.

Die Kontrollmeerschweinchen verendeten nach 145 bzw. 73 Tagen. Kontrollmeerschweinchen 376 zeigte Tuberkulose der Infektionsstelle, Lumbal-, Portal- (stark) und Bronchialdrüse (stark), der Lunge (sehr stark), Milz (sehr stark), der Leber (stark) und des Netzes und das Kontrollmeerschweinchen 377 Tuberkulose der Infektionsstelle, der Leisten-, Kniefalten- und Lumballymphknoten (gering). Die vorbehandelten Meerschweinchen 332 und 334 hatten nur Tuberkulose der Infektionsstelle und Nr. 332 außerdem der Kniefaltenlymphdrüse (gering).

Das Meerschweinchen 340 (860 g, ♀) wurde mit 0,32 mg abgeschwächten Menschen-tuberkelbacillen (M 44) subcutan vorbehandelt und 183 Tage später mit den Kontrollmeerschweinchen 388 (460 g, ♂) und 389 (500 g) mit $\frac{1}{1000}$ mg humanen Tuberkelbacillen subcutan infiziert. Die Kontrollmeerschweinchen lebten 51 bzw. 118 Tage; das vorbehandelte wurde 110 Tage nach der Infektion getötet. Es wies Tuberkulose der Infektionsstelle und Milz (beide gering) auf. Das Kontrollmeerschweinchen 388 hatte Tuberkulose der Infektionsstelle, der Kniefalten-, Lumbal- und Bronchialdrüsen (letztere sehr stark), das andere (389) Tuberkulose der Infektionsstelle, Kniefalten-, Leisten-, Lumbal-, Portal- und Bronchialdrüsen (gering), Leber (hochgradigst), Milz (hochgradigst) und Lungen (sehr stark).

d) Immunisierungsversuche mit abgeschwächten Tuberkelbacillen an Rindern.

Größeres Interesse beanspruchen die Immunisierungs- und künstlichen Infektionsversuche an Rindern.

Die subcutane Impfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen wird von Rindern aller Altersklassen, abgesehen von etwaigen harmlosen und vorübergehenden Lokalreaktionen (S. 35) gleich gut vertragen. Auch die Trächtigkeit übt keinen nachteiligen Einfluß aus. Ferner ist es in dieser Richtung gleichgültig, ob die Tiere zur Zeit der Impfung noch frei von Tuberkulose sind, oder bereits tuberkulös sind. Schon bestehende, leichtere tuberkulöse Erkrankungen werden durch die Impfung nicht nachteilig beeinflusst, sondern der Heilungsvorgang wird durch die Impfung begünstigt. Es kommt, wie es zahlreiche Feststellungen zeigen, vielfach zu einer starken Abkapselung und anschließenden Verkalkung größerer tuberkulöser Herde, wie es unter anderem folgendes Beispiel zeigt.

Kalb 64, geb. 21. Februar 1905.

10. Juni 1905 Tuberkulinprobe positiv.

15. Juni 1905 10,0 mg avirulente Tuberkelbacillen intravenös.

9. November 1905 20 mg avirulente Tuberkelbacillen subcutan.

17. Januar 1906 20 mg avirulente Tuberkelbacillen subcutan.

4. April 1906 20 mg avirulente Tuberkelbacillen subcutan.

10. Juli 1906 1,2 mg virulente Rindertuberkelbacillen intravenös.

7. November 1906 getötet.

Sektionsbefund: In den Mesenteriallymphknoten viele klein-kirschgroße, vollständig abgekapselte, aus der Kapsel leicht herauschälbbare, stark verkalkte Herde. Im übrigen vollkommen frei von Tuberkulose.

Obiges, aus zahlreichen Beobachtungen herausgegriffenes Beispiel soll die Unschädlichkeit abgeschwächter Tuberkelbacillen für tuberkulöse Rinder illustrieren. Bevor ich auf die günstige Beeinflussung bereits bestehender Tuberkulose (S. 54) durch die Impfung eingehe, will ich die *Immunitätsprüfungen an geschützten tuberkulosefreien Rindern* vorausschicken. Sie wurden an 29 Kälbern unter Aufsicht der damaligen Mitglieder der Kommission für das Veterinär-

wesen im Königreich Sachsen (Professor ELLENBERGER, JOHNE, MÜLLER, PUSCH, EDELMANN) durchgeführt. Der leichteren Übersichtlichkeit halber habe ich die Versuche in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Alle Kälber wurden, bevor sie in den Versuch genommen wurden, der *Tuberkulinprobe* und *klinischen Untersuchung* unterzogen. Auf keinen Fall darf man sich auf die unbegründete Voraussetzung verlassen, daß jüngere Tiere frei von Tuberkulose sind. In manchen Rinderbeständen ist die Tuberkulose selbst unter den jüngeren Tieren häufiger als man anzunehmen geneigt ist. Unter anderem reagierten von dem gegen 60 Stück zählenden Bestand an jüngeren Tieren jenes Kammergutes, auf dem ich meine Vorversuche (S. 31) durchführte, 24 Stück = 40%. Auf anderen Gütern stellte ich eine Tuberkuloseverseuchung bei einem Monat bis etwa ein Jahr alten Kälbern von 37—100% fest. Auch von anderer Seite sind ähnlich hohe Reaktionszahlen erhoben worden (O. MÜLLER). Selbst trotz der Ernährung der Kälber mit abgekochter Milch oder der Milch von tuberkulosefreien Kühen fielen 50% der Kälber der Tuberkuloseinfektion anheim, wenn sie in landwirtschaftlichen Betrieben mit tuberkulösen Kühen 4 Wochen lang denselben Stall teilten (RAUTMANN). OSTERTAG erwähnt, daß 50—75% der Kälber und Jungrinder auf Tuberkulin reagierten, die in landwirtschaftlichen Beständen mit je nur zwei offentuberkulösen Rindern untergebracht, aber von einer Tuberkuloseübertragung durch tuberkelbacillenhaltige Milch geschützt waren. Man kann sich hiernach auf ein Freisein von Tuberkulose selbst der jüngeren Tiere a priori nicht verlassen, sondern dieses ist erst durch exakt durchgeführte Tuberkulinproben zu beweisen. Als ich die Versuchskälber der Tuberkulinprobe unterzog, waren die Conjunctival- und Intracutanprobe noch nicht ausgearbeitet, infolgedessen mußte die nicht sehr genaue thermische Tuberkulinprobe durchgeführt werden. Die Zahl der Fehlresultate beträgt bei den tuberkulösen Rindern etwa 10% [KLIMMER (4)]. Bei den durchgeführten thermischen Tuberkulinproben wurden die Temperaturen zweistündig von der 7. bis 24. Stunde und darüber gemessen.

Die Zahl und Art der *Schutzimpfungen* ist aus der Tabelle auf S. 41 zu ersehen. Wurden die Versuchstiere wiederholt schutzgeimpft, so lag zwischen den einzelnen Impfungen eine Zwischenzeit von einem Vierteljahr.

Die *Infektion* des Kontrollkalbes 3 war intravenös beabsichtigt. Bei der großen Unruhe dieses Tieres während der Injektion ist ein Teil der Infektionsdosis in das die Vene umgebende Gewebe gelangt, wie das auch durch den Sektionsbefund bestätigt wird. Die intravenöse Infektion war so abgestuft, daß sie gerade an der Grenze der noch akut tödlichen Dosis stand. Das Kontrollkalb 2 verendete in 29 Tagen und Nr. 4 in 51 Tagen an akuter Tuberkulose vornehmlich der Lunge. Neben der künstlichen Infektion wurden die Impflinge, soweit dies möglich war, durch enges Zusammensperren mit den im Anschluß an die intravenöse Infektion schwer erkrankten Kontrolltieren noch einer natürlichen Tuberkuloseansteckung ausgesetzt. Über die Krankheitserscheinungen und ausführlichen Sektionsbefunde sei auf KLIMMER (1 u. 21) verwiesen.

Die am Anfang und am Ende der *Immunitätsprüfungen* durchgeführten Infektionsversuche an den nicht immunisierten *Kontrollrindern* mit denselben Rindertuberkelbacillenkulturen wie an den Impfungen haben ergeben, daß der zu *sämtlichen künstlichen Infektionen benutzte bovine Tuberkelbacillenstamm nach der subcutanen Injektion von 20,0 bzw. 1,2 mg (Kontrollrind 1 und 3) eine*

Immunitätsprüfung an Rindern.

Nr.	Schutzimpfung	Infektion		Tod nach Infektion	Sektionsbefund
		Tage nach der letzten Schutzimpfung	Dosis und Applikationsweise		
1	—	—	20 mg bovine Tuberkelbac. subcutan	103 Tage, geschlachtet	Tuberkulose der Impfstelle am Hals, der Bugdrüse (hochgradig) und Mediastinaldrüse
2	—	—	1,2 mg bovine Tuberkelbac. intravenös	29 Tage, verendet	Tuberkulose der Lunge (hochgradig), Bronchial- und Mediastinallymphknoten, Infektionsstelle und Milz
3	—	—	1,2 mg bovine Tuberkelbac., teils intravenös, teils subcutan	78 Tage, getötet	Tuberkulose der Infektionsstelle der Bug- und mittleren Halslymphdrüse, Lunge, Bronchial- und Mediastinallymphdrüse
4	—	—	1,2 mg bovine Tuberkelbac. intravenös	51 Tage, verendet	Tuberkulose der Bug-, Bronchial-, Mediastinal- (hochgradig) und Portaldrüse, Lunge (hochgradig)
5	1mal 10 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. intravenös	98	20 mg bovine Tuberkelbac. subcutan	94 Tage, getötet	Tuberkulose der Infektionsstelle
6	desgl.	105	1,2 mg bovine Tuberkelbac. intravenös	150 Tage, getötet	2 verkalkte Tuberkeln in Bugdrüse
7	desgl.	105	desgl.	desgl.	Frei von Tuberkulose
8	2 mal 10 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. intravenös	97	desgl.	109 Tage, getötet	desgl.
9	desgl.	95	desgl.	126 Tage, getötet	desgl.
10	4 mal 20 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. intravenös	60	desgl.	104 Tage, getötet	desgl.
11	1mal 10 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. subcutan	105	desgl.	150 Tage, getötet	1 verkalktes Tuberkel im Mediastinallymphknoten
12	desgl.	90	desgl.	51 Tage, verendet	Tuberkulose der Lunge (hochgradig) und der Bronchiallymphknoten
13	2 mal 10 bzw. 20 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. subcutan	97	desgl.	109 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose
14	2 mal 10 mg abgeschw. Menschentuberkelbac. subcutan	120	desgl.	140 Tage, getötet	2 verkalkte Tuberkeln im Mediastinallymphknoten
15	desgl.	292	desgl.	174 Tage, getötet	7 stecknadelkopfgroße, z. T. verkalkte Tuberkeln in Mediastinallymphknoten
16	4 mal (5, 5, 10, 20 mg) abgeschw. Menschentuberkelbac. subcutan	89	desgl.	75 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose

Fortsetzung der Tabelle Immunitätsprüfung an Rindern von S. 41.

Nr.	Schutzimpfung	Infektion		Tod nach Infektion	Sektionsbefund
		Tage nach der letzten Schutzimpfung	Dosis und Applikationsweise		
17	2 mal 10 mg abgeschw. Rindertuberkelbac. intravenös	140	1,2 mg bovine Tuberkelbac. intravenös	140 Tage, getötet	Geringgradige Tuberkulose der Lunge, linken Tonsille, Bronchial-, Mediastinal- und retropharyngealen Lymphdrüsen
18	3 mal 10 mg abgeschw. Rindertuberkelbac. intravenös	188	desgl.	131 Tage, getötet	Tuberkulose der Pleura
19	2 mal 10 mg abgeschw. Rindertuberkelbac. subcutan	110	desgl.	140 Tage, getötet	1 verkalktes Tuberkel in rechter Lunge und rechter Bronchialdrüse
20	3 mal 10 mg abgeschw. Rindertuberkelbac. subcutan	91	desgl.	132 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose
21	1 mal 10 mg avirulente Tuberkelbac. intravenös	105	desgl.	151 Tage, getötet	5 Tuberkeln in Mediastinal- und 2 in Bronchialdrüsen
22	desgl.	93	desgl.	76 Tage, verendet	Frei von Tuberkulose (katarrhal. Pneumonie)
23	2 mal 10 bzw. 20 mg avirulente Tuberkelbac. intravenös	67	desgl.	150 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose
24	2 mal 10 mg avirulente Tuberkelbac. intravenös	97	desgl.	145 Tage, getötet	desgl.
25	1 mal 10 mg avirulente Tuberkelbac. subcutan	93	desgl.	30 Tage, notgeschlachtet	desgl.
26	desgl.	90	desgl.	145 Tage, getötet	1 verkalktes Tuberkel in der Lunge
27	desgl.	93	desgl.	132 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose
28	2 mal 10 bzw. 20 mg avirulente Tuberkelbac. subcutan	96	20 mg bovine Tuberkelbac. subcutan	120 Tage, getötet	desgl.
29	4 mal 20 mg avirulente Tuberkelbac. subcutan	96	1,2 mg bovine Tuberkelbac. intravenös	120 Tage, getötet	Frei von Tuberkulose soweit auf künstliche Infektion zurückzuführen, daneben Mesenteriallymphdrüsentuberkulose (gering)

fortschreitende Tuberkulose und nach der intravenösen Einspritzung von 1,2 mg (Rind 2 und 4) eine schwere, in 4—7 Wochen tödlich verlaufende Tuberkulose erzeugt.

Von 23 mit avirulenten, abgeschwächten Menschen- bzw. Rindertuberkelbacillen *schutzgeimpften* und später dieser schweren intravenösen Infektion von 1,2 mg virulenten bovinen Tuberkelbacillen unterzogenen Rindern mußte Kalb 25 infolge Knochenbruches bereits 30 Tage nach der Infektion notgeschlachtet werden. Bei der Sektion konnten tuberkulöse Veränderungen nicht festgestellt werden. Ein weiteres Kalb (22) verendete 76 Tage nach der Infektion an einer

ausgedehnten katarrhalischen Pneumonie der größeren ventralen und aboralen Lungenhälfte. Die kleinere dorsale und orale Lungenhälfte war frei von Veränderungen. Weder in den Lungen noch in den zugehörigen Lymphknoten noch in anderen Organen sowie sonstigen Lymphdrüsen waren tuberkulöse Veränderungen nachweisbar.

Das dritte Kalb (12), das vorzeitig aus dem Versuch schied, verendete an hochgradiger akuter Tuberkulose der Lungen und Bronchiallymphknoten. Dieses Kalb war schlecht entwickelt und zur Zeit der Infektion erst etwa 3 Monate alt. Es wurde nach der Infektion auf eine dürrtige und beschwerliche Bergweide getrieben, ohne daneben ein genügend kräftiges Beifutter zu erhalten. Es ist wohl möglich, daß die mit dieser Haltungsweise verbundene Unterernährung und körperliche Überanstrengung die Widerstandsfähigkeit ungünstig beeinflußt haben.

Die übrigen 20 intravenös mit bovinen Rindertuberkelbacillen infizierten Impflinge überstanden die Infektion ohne wesentliche Gesundheitsstörungen und wurden im besten Wohlbefinden 104—174 Tage nach der Infektion getötet.

Ein Impfling (Nr. 17) wies geringgradige Tuberkulose der Lunge, Bronchial- und Mediastinallymphknoten, Tonsillen und Rachenlymphknoten und ein Impfling (Nr. 18) mäßige Pleuratuberkulose auf. Ein Impfling (Nr. 19) zeigte ein erbsengroßes verkalktes Tuberkel in der Lunge und einen haselnußgroßen, gleichfalls verkalkten tuberkulösen Herd im regionären Lymphknoten, und ein Impfling (Nr. 26) einen erbsengroßen verkalkten tuberkulösen Herd in der Lunge, sechs Impflinge (Nr. 11, 14, 15, 21, 29) hatten einzelne verkalkte Tuberkeln in den Bug- oder Mediastinal- oder Bronchial- oder Gekröselymphknoten, zehn Impflinge (Nr. 7—10, 13, 16, 20, 23, 24, 27, 29) waren frei von Tuberkulose, wie die bereits erwähnten Versuchsrinder 22 und 25.

Zwei Impflinge (Nr. 5 und 28) wurden subcutan mit 20 mg virulenten bovinen Tuberkelbacillen desselben Stammes, der zur intravenösen Infektion gedient hatte, infiziert und 94 bzw. 120 Tage später im besten Wohlbefinden getötet. Das eine Kalb (Nr. 5) zeigte lediglich einen walnußgroßen, 10 g schweren abgekapselten Absceß mit rahmartigem Eiter an der Infektionsstelle, und das andere (Nr. 28) war vollkommen frei von Tuberkulose.

Künstliche bzw. künstlich gesteigerte natürliche (S. 14) Infektionsversuche an mit Antiphymatol (avirulenten Tuberkelbacillen, S. 31) vorbehandelten Rindern sind ferner von BROLL, KRAUTSTRUNK, EBER, NITTA, WEBER und TITZE und SCHNÜRER ausgeführt worden.

BROLL infizierte zwei mit Antiphymatol vorbehandelte Kälber 4 Wochen nach der letzten Impfung neben einem Kontrollkalb mit 2,5 mg bovinen Tuberkelbacillen intravenös. Das Kontrollkalb verendete nach 50 Tagen an Tuberkulose der Lungen (hochgradig), Milz, Nieren, Portal- und fast sämtlicher Fleischlymphknoten. Die beiden immunisierten Kälber überlebten die Infektion, wurden 10 Wochen nach der Infektion getötet und wiesen Tuberkulose der Lungen und regionären Lymphknoten, Nieren und der eine Impfling auch der Portaldrüse auf.

KRAUTSTRUNK infizierte zwei mit Antiphymatol vorbehandelte Kälber 4 Monate nach der zweiten subcutanen Impfung neben 2 Kontrollkälbern mit 1,2 mg bovinen Tuberkelbacillen intravenös. Bei dem einen Kontrollkalb war die intravenöse Infektion zum Teil mißlungen, und zwar waren die Tuberkelbacillen in das zwischen Vena jugularis und Arteria carotis gelegene Bindegewebe eingespritzt worden, wie dies aus dem Sektionsbefund hervorgeht, der zwischen Jugularis und Carotis einen 5 cm langen bindegewebigen Strang mit stecknadelkopf- bis bohngroßen käsigen Massen, ferner Tuberkulose der oberen, mittleren und

unteren Hals- sowie Bugdrüse und außerdem der Lunge, Bronchial- und Mediastinaldrüsen, Nieren, Milz und Portaldrüsen ergab. Da dieses Kontrollkalb nicht derselben Infektion wie die beiden Impflinge ausgesetzt war, muß es als Vergleichsobjekt ausscheiden. Das andere Kontrollkalb verendete bei einem Gewichtsverlust von $58\frac{1}{2}$ kg 29 Tage nach der Infektion an Tuberkulose der Lunge (hochgradig), Bronchial-, Mediastinal- und Bugdrüse sowie Impfstelle, also auch bei diesem Kontrolltier ist ein Teil der Infektionsdosis in das die Vene umgebende Bindegewebe gelangt, was bei den beiden mit Antiphymatol vorbehandelten Impfungen nicht der Fall war. Die beiden mit Antiphymatol vorbehandelten Kälber nahmen an Gewicht (33 bzw. 10 kg) zu und wurden 72 bzw. 79 Tage nach der Infektion getötet. Sie zeigten Tuberkulose der Lunge, Pleura, Bronchial- und Mediastinallymphknoten, das eine Kalb außerdem noch des Peritoneums und das andere der Iris.

EBER, WEBER und TITZE hatten bei ihren Versuchen unbefriedigende Ergebnisse und SCHNÜRER berichtet, daß seine mit Antiphymatol schutzgeimpften Rinder, als sie 4 Monate nach der künstlichen Infektion mit bovinen Tuberkelbacillen geschlachtet wurden, bei der Zerlegung völlig frei von Tuberkulose waren, während das nicht schutzgeimpfte Kontrollrind Tuberkulose zeigte.

NITTA kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse:

1. KLIMMERS Vaccin ist für die Tiere (Rinder und Meerschweinchen) avirulent.
2. KLIMMERS Vaccin verleiht den Impfungen einen bestimmten Grad von Immunität.

e) *Das mit hygienischen Maßnahmen verbundene Impfverfahren nach KLIMMER.*

α) Schutzimpfungen. Aus den künstlichen (S. 13) und „künstlich gesteigerten natürlichen“ (S. 14) Infektionsversuchen geht hervor, daß man Rindern durch die Antiphymatolimpfung einen gewissen Schutz gegen die Tuberkulose verleihen kann. Dieser Schutz ist aber, wie schließlich jede Immunität, in der Höhe begrenzt. Massive und namentlich ständig sich wiederholende Infektionen, wie sie namentlich bei der „künstlich gesteigerten natürlichen“ Infektion durch das dichte, monatelange Zusammensein der Impflinge Kopf gegen Kopf mit schwerkranken offentuberkulösen Rindern an gemeinsamen oder aneinanderstehenden Futterkrippen stattfinden, führt auch bei den Impfungen, gleichgültig mit welchem Impfstoff sie vorbehandelt worden sind, schließlich zu einem Durchbruch des Impfschutzes. Diese Versuche beweisen nur erneut, wie richtig es war, die Antiphymatolimpfung mit hygienischen Maßnahmen zur Verminderung der Infektionsgefahr zu verbinden, wovon im nächsten Abschnitt weiterhin die Rede sein wird.

Die *alleinige Impfung* führt in stärker verseuchten Beständen nur langsam zum Ziel. Die *ausschließlich hygienischen Maßnahmen* (BANGSches Verfahren) benötigen zur Tilgung der Tuberkulose durchschnittlich 6—10 Jahre in stärker verseuchten Beständen, wie sie in den intensiven Wirtschaftsbetrieben Mitteleuropas geradezu die Regel sind. Hierzu kommt noch, daß die hygienischen Maßnahmen bei ihrer ausschließlichen Anwendung sehr streng durchgeführt werden müssen und schwer in den Wirtschaftsbetrieb eingreifen. Es ist bei ihnen erforderlich, die reagierenden Tiere von den nicht reagierenden Rindern auch hinsichtlich des Luftraumes sicher abzutrennen (besondere Ställe oder Abgrenzung der beiden Stallabteilungen durch Zwischenwände), in beiden Abteilungen besondere Stallgeräte zu verwenden, deren wechselweise Benutzung sicher zu vermeiden, und die beiden Abteilungen durch besonderes Personal verpflegen, füttern und melken zu lassen sowie ein wechselseitiges Betreten sicher zu verhindern bzw. wenn es erfolgen muß, einschneidende Maßnahmen zur Ausschaltung der Verschleppung von Tuberkelbacillen mit dem Schuhwerk, der Kleidung, den Händen usw. von der kranken Abteilung in die gesunde Abteilung

zu treffen. Ferner sind die Rinder auf offene Tuberkulose zu untersuchen, und kranke Tiere baldigst auszumerzen. Die gesunde Abteilung ist anfangs in halb-, später in einjährigen Zeitabschnitten erneut der Tuberkulinprobe zu unterziehen, und die reagierenden Tiere der reagierenden Abteilung zu überweisen. Die bisherigen Standplätze der reagierenden Tiere in der gesunden Abteilung sind sowohl bei Beginn der Durchführung des BANGSchen Verfahrens, als auch im Anschluß an die späteren Tuberkulinproben zu desinfizieren. Die Kälber reagierender Kühe werden baldigst nach der Geburt in die gesunde Abteilung verbracht, woselbst natürlich auch die Kälber der nicht reagierenden Kühe gehalten werden. Alle neugeborenen Kälber sind des weiteren vor einer Milchinfektion zu schützen (abgekochte Milch oder die Milch sicher tuberkulosefreier Kühe). Diese hygienischen Maßnahmen, wie sie im BANGSchen Verfahren vorgeschrieben sind, sind bei gewissenhafter Mitarbeit der Tierbesitzer und ihres Personals erfolgreich. Sie greifen aber tief in den Wirtschaftsbetrieb ein, was namentlich bei der erforderlichen 6—10 Jahre langen Durchführung außerordentlich störend empfunden wird. Diese beiden Möglichkeiten, einerseits die Impfung und andererseits die hygienischen Maßnahmen, hatte man früher zur Bekämpfung der Rindertuberkulose nie zusammen angewandt. Wenn auch auf diesen getrennten Wegen Erfolge erzielt worden sind, so sind diese getrennten Marschrouten dennoch lang und schwierig. Deshalb habe ich bereits im Jahre 1908 empfohlen, *beide Kampfmittel gegen die Rindertuberkulose zu vereinen*. Auch CALMETTE und GUÉRIN haben sich in den letzten Jahren meinem Vorgehen angeschlossen. Die *hygienischen Maßnahmen vermindern die Ansteckungsgefahr und ermöglichen dem Impfschutz, schwächere Infektionen sicherer zu überwinden, und die Impfung gestattet die hygienischen Maßnahmen derart zu vereinfachen und zu mildern, daß sie in die Wirtschaftsverhältnisse nicht mehr erheblich eingreifen und somit leichter durchführbar werden*. Ich halte zur Sicherung des Erfolges und zur Milderung der Eingriffe in den Wirtschaftsbetrieb beide Kampfmittel gegen die Tuberkulose, sowohl die Impfung als auch die hygienischen Maßnahmen für erforderlich, und vor allem ist der Kampf gegen die Rindertuberkulose im *ganzen* Rinderbestande des betreffenden landwirtschaftlichen Betriebes *geschlossen* durchzuführen. *Alle* Rinder des Betriebes, junge wie alte, reagierende wie nichtreagierende, trächtige wie nichttragende Tiere sind *ausnahmslos* dem aus Impfung und hygienischen Maßnahmen kombinierten Tuberkulosebekämpfungsverfahren zu unterwerfen. Nur der *restlos geschlossene* Kampf *auf der ganzen Linie* kann zum Ziele führen.

EBER u. a. haben gemeint, daß die von mir empfohlenen, gegenüber dem BANGSchen Verfahren wesentlich milderen hygienischen Maßnahmen allein schon die Rindertuberkulose ausrotten würden. Ich vermag diesen Optimismus nicht zu teilen; so leicht ist die Tuberkulose leider nicht zu tilgen. Die vielen Mißerfolge, die bei dem ausschließlich mit, wie gezeigt, sehr strengen hygienischen Maßnahmen arbeitenden BANGSchen Verfahren stehen im Widerspruch zur Annahme EBERs. Von den von mir empfohlenen hygienischen Maßnahmen ist im nächsten Abschnitt die Rede.

Weiterhin ist bei der Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder wohl zu bedenken, daß der Impfschutz nicht nur in der Stärke seiner Wirksamkeit, sondern auch zeitlich ziemlich eng begrenzt ist. Wir dürfen die Anforderungen an den Impfschutz nicht zu hoch stellen. Die anfangs von BEHRING, RÖMER

und RUPPEL, von KOCH, SCHÜTZ, NEUFELD und MIESSNER, von CALMETTE und GUÉRIN, sowie von FRIEDMANN usw. gehegten Erwartungen, mit einer ein- oder zweimaligen Impfung zeitlebens gegen jede natürliche Tuberkuloseansteckung schützen zu können, haben sich bisher als unerfüllbar erwiesen. Wir können vollkommen zufrieden sein, wenn bei einer wirtschaftlich leicht durchführbaren Beschränkung der Infektionsgefahr die Tuberkuloseimpfung nützlich leistet. Als ich im Jahre 1908 mein Impfverfahren gegen die Rindertuberkulose der Öffentlichkeit übergab, habe ich den oben dargelegten Verhältnissen Rechnung tragend die Impfung mit gewissen wirtschaftlich leicht durchführbaren *hygienischen Maßnahmen* vereinigt.

In dieser Richtung erwähne ich folgendes:

a) Zu Beginn der Rindertuberkulosebekämpfung wird der ganze Bestand der Konjunktivalreaktion mit Novophymatin-Anergin bzw. Phymatinsalbe oder Phymatin unterzogen.

b) Die tuberkulosefreien, d. h. nicht reagierenden Tiere werden in dem zuvor tunlichst zu desinfizierenden Stall in geschlossener Reihe aufgestellt; stehen die Tiere zum Teil mit den Köpfen einander gegenüber, so sind den tuberkulosefreien auch nicht reagierende Tiere gegenüberzustellen. Die gesunde Abteilung ist im Stalle hinsichtlich der durchlaufenden Krippen und Jauchrinnen oben aufzustellen. Die gesunden Tiere sind der Schutzimpfung zu unterziehen.

c) Die reagierenden, aber noch scheinbar gesunden Tiere schließen sich an die tuberkulosefreien Tiere an. Ist hinlänglicher Platz vorhanden, so läßt man einige Stände zwischen den reagierenden und tuberkulosefreien Rindern frei. Die reagierenden Tiere sind der Heilimpfung zu unterziehen.

d) Zuletzt kommen die klinisch tuberkuloseverdächtigen und -kranken Tiere (Huster usw.). Nach Möglichkeit läßt man zwischen diesen und den nur reagierenden einige Stände frei oder stellt sie allein oder mit den nur reagierenden Tieren in einen besonderen Stall.

e) Die reagierenden und namentlich die klinisch tuberkuloseverdächtigen und -kranken Rinder sind tierärztlich zu untersuchen. Die offentuberkulösen sind zu kennzeichnen und baldigst, gegebenenfalls nach einer schnellen Mästung, abzuschlachten.

f) Die neugeborenen Kälber sind in die tuberkulosefreie Abteilung (b) zu verbringen. Sie erhalten in den ersten 3 Tagen die Milch der eigenen Mutterkuh, hierauf die Milch einer sicher tuberkulosefreien Kuh oder abgekochte Milch. Auf ein Liter abgekochte Milch gibt man 2 g Kochsalz. Die Magermilch, namentlich wenn sie aus einer Sammelmolkerei kommt, ist stets nur im abgekochten bzw. pasteurisierten Zustand zu verfüttern.

g) Vom Weidegang ist namentlich beim Jungvieh ausgiebiger Gebrauch zu machen. Der Stall soll gut belüftet und gelüftet, also nicht dunstig und nicht zu warm sein (12—15° C Stallthermometer!). Die Fütterung ist sachgemäß durchzuführen.

Die *Prüfung des ganzen Rinderbestandes mit Hilfe der Phymatin-Konjunktivalreaktion* auf bereits vorhandene Tuberkulose zu Beginn der Tuberkulosebekämpfung bezweckt zunächst einmal, eine Unterlage für die anschließenden Schutz- und Heilimpfungen zu liefern. Ferner gewährt sie einen wertvollen Einblick in den derzeitigen Stand der Tuberkuloseverseuchung, und nicht zuletzt gibt das Ergebnis der Phymatin-Konjunktivalreaktion eine Basis für die Beurteilung der späteren Zerlegungsbefunde ab. Wie bereits auf S. 40 dargelegt wurde, kann man sich auf die vielfach angenommene Tuberkulosefreiheit selbst des jüngeren Nachwuchses a priori, d. h. ohne vorausgeschickte sachgemäße Untersuchung nicht verlassen.

Bei der Impfung mit Antiphymatol beträgt die Impfdosis:

- a) für die Heilimpfung: 5 ccm;
- b) für die Schutzimpfung: 10 ccm.

Die Heilimpfung ist nach Bedarf erneut in etwa dreimonatigen Pausen vorzunehmen und dann alljährlich zu wiederholen.

Die Schutzimpfung wird im ersten Jahre der Immunisierung zweimal, und zwar in einem Abstände von 3—6 Monaten durchgeführt und dann alljährlich wiederholt.

Die Impfung erfolgt subcutan am Trierl (unteren Halsrand).

Es ist der *größte Wert* darauf zu legen, daß die Impfungen und hygienischen Maßnahmen im ganzen Rinderbestand bei *allen* Altersklassen, reagierenden und nicht reagierenden Tieren *geschlossen* zur Durchführung gelangt. Wird ein Teil der Rinder ausgenommen, so gibt dieser nur zu oft und leicht zu bleibenden Ansteckungsquellen Anlaß. Es ist vielmehr auf der *ganzen Linie* zielbewußt und energisch der Kampf gegen die Tuberkulose aufzunehmen und *auf Jahre hinaus geschlossen* fortzusetzen. Bei diesen mit hygienischen Maßnahmen arbeitenden Verfahren ist von Kontrollen abzusehen; sie widersprechen der Methode. Die erzielte Tuberkulose tilgung ist hinlänglicher Beweis für die Leistungsfähigkeit eines Verfahrens.

In den letzten 25 Jahren sind mehrere Hunderttausend Antiphymatolimpfungen in der Praxis durchgeführt worden. Hierbei wurde beobachtet, daß die *Impfung* von allen Altersklassen, reagierenden und nicht reagierenden, trächtigen und nicht tragenden usw. Tieren *gut vertragen* werden und irgendwelche Nachteile nicht auftreten (ENGDahl, GLÖCKNER, HAUPTMANN, SCHNÜRER u. a.).

Die *Erfolge der Schutzimpfung* sind an Hand der Schlacht- bzw. Zerlegungsbefunde zu ermitteln. Eine hierauf begründete Statistik aufzustellen, ist aber außerordentlich schwierig, ja geradezu unmöglich.

Die Hauptschwierigkeit liegt darin, von den vielen Tausenden geschlachteten oder verendeten Impfungen die Zerlegungsbefunde nur einigermaßen vollständig zu erhalten. Eine kleine Versuchsreihe kann man zwar in „wissenschaftlichen“ Versuchen zu einem erheblichen Teil verfolgen, aber bei den Massenimpfungen in der Praxis sind die Zerlegungsbefunde der Impfungen in einer nur einigermaßen vollständigen Aufstellung nicht zu erhalten. Vielfach sind auch die Impfungen vor der ersten Impfung einer gewissenhaft durchgeführten, zuverlässigen Tuberkulinprobe nicht unterzogen worden. Sollen dann alle bei der Zerlegung tuberkulosefrei befundenen Rinder den „Schutz“geimpften zugerechnet werden? Wie sollen die bei der Schlachtung tuberkulös befundenen beurteilt werden, wenn eine „exakte“ Tuberkulinprobe nicht ausgeführt wurde? Vielfach fehlt in den Angaben, welche der in ihrer Genauigkeit recht verschiedenen Tuberkulinproben (KLIMMER) angewendet und wie sie ausgeführt wurden. Es würde hier zu weit führen, wenn ich auf die Fehler bei den Durchführungen der Tuberkulinproben eingehen wollte; ich verweise in dieser Richtung unter anderem auf meine Ausführungen in meiner Seuchenlehre und in der Zeitschrift für Tiermedizin Bd. 14, S. 417 u. 428. Auf ein Freisein selbst des jüngeren Nachwuchses kann man sich a priori, d. h. ohne eine sachgemäße Untersuchung nicht verlassen, wie dies schon auf S. 40 ausführlicher erwähnt wurde.

Den Schutzwert der Antiphymatolimpfung abzuschätzen, stößt auch deshalb auf sehr große Schwierigkeiten, weil die Nutzungsrichtung und -leistung in den einzelnen Rinderbeständen erheblichen Schwankungen unterliegen. Es wird für die Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkulose und für die Infektionsmöglichkeit nicht gleichgültig sein, ob die Kühe ausschließlich zur Kälber- und Milchproduktion ausgenutzt werden, oder ob sie mehr oder weniger zur Zugleistung herangezogen werden, ob sie im Jahre 4000 und mehr oder nur 1500 Liter Milch liefern usw. Auch die Umweltfaktoren (die Stallhygiene, der Weidegang, die sonstige Haltung, die Fütterung usw.) wirken sich in der Widerstandsfähigkeit aus, die ferner von dem Grad und zeitlichen Verhältnissen der Durchseuchung beeinflusst wird. Nach meinen Beobachtungen scheint eine frische Durchseuchung der Bekämpfung der Tuberkulose größere Schwierigkeit zu bereiten, als eine schon jahrzehntelang bestehende.

Vielfach sind auch in den Veröffentlichungen aus der Praxis keine zahlenmäßigen Angaben über die ausgeführten Schutzimpfungen und ihre Erfolge, sondern nur auf die praktischen Erfahrungen begründete Werturteile enthalten. Zuweilen wird auch auf das Urteil der Tierbesitzer Bezug genommen. Diese Urteile der Landwirte sind nicht wertlos. Bei der schwierigen wirtschaftlichen Lage der Landwirte, die selbst dringend notwendige Verbesserungen oft völlig unterbindet, zumindestens zwingt, jegliche Ausgaben auf ihre Rentabilität gründlich zu prüfen, ist in der Bemerkung, daß die Landwirte mit der nicht unerheblichen Kosten verursachenden Impfung zufrieden sind, ein beachtliches Werturteil enthalten. Aus einer größeren Anzahl von tierärztlicher- und landwirtschaftlicherseits geäußerten Urteilen läßt sich dann schon ein Bild darüber gewinnen, ob die Impfung etwas Nützliches zu leisten vermag.

Überblickt man die *über die Schutzwirkung des Antiphymatols vorliegenden Veröffentlichungen*, so findet man, was nach dem Gesagten nicht verwunderlich ist, daß die Ergebnisse zum Teil voneinander abweichen. Unbefriedigende Resultate hatten EBER, EDELMANN und KRAUTSTRUNK, was zum Teil darauf zurückzuführen ist, daß die Tiere vor der ersten Antiphymatolimpfung der Tuberkulinprobe nicht oder in unzulänglicher Weise (wie unter anderem HAUPTMANN hervorhebt) unterzogen wurden und daß von der bei der Schlachtung beobachteten Tuberkulose unbegründet angenommen wurde, daß ihre Übertragung erst nach der Erstimpfung erfolgt ist (KLIMMER). Ferner wurde von der Durchführung der vorgeschriebenen hygienischen Maßnahmen mehr oder weniger abgesehen (HAUPTMANN, KLIMMER).

Diesen drei ablehnenden Urteilen steht eine große Anzahl von über 300 teils schriftlichen, teils veröffentlichten Urteilen über die Schutz- und Heilwirkung des Antiphymatols gegenüber. Mit der Schutzimpfung hatten unter anderem DEICH, ENGDahl, FEUSTLE, FIELSCHHAUER, GLÖCKNER, HAUPTMANN, JOHNE, KLIMMER, KÜHNE, KREUTZER, LAURENT, MAJEWSKI, ROTH, ROTHENBACH, RUDERT, SCHADE, VOGL durchaus befriedigende Ergebnisse. So schreibt MAJEWSKI:

„Nach meinen eigenen Erfahrungen ist das KLIMMERSche Verfahren für die Impflinge vollkommen unschädlich. Kein Tier ist erkrankt; die Tiere haben sich nach der Impfung gut entwickelt. Die Besitzer sind mit der Impfung zufrieden.“

FLEISCHHAUER berichtet, daß das Schutzimpfverfahren nach KLIMMER sich in der Praxis vorzüglich bewährt hat.

An der Diskussion über das KLIMMERSche Tuberkuloseimpfungsverfahren in der zweiten Wintersitzung der Veterinärmedizinischen Sektion der Naturforschenden Gesellschaft zu Görlitz beteiligten sich drei Tierärzte, die sämtlich hervorhoben, daß die schutzgeimpften Rinder sich bei der Schlachtung frei von Tuberkulose erwiesen haben (Illustrierte landwirtschaftliche Zeitung 1910, S. 171).

Wie KÜHNE mitteilt, wurde in einem großen tuberkuloseverseuchten Rinderbestand die Antiphymatolimpfung im Jahre 1908 eingeführt.

Von den Impfungen wurden in den folgenden 3 Jahren etwa 45 Stück geschlachtet, wobei alle vor der ersten Impfung auf die Phymatin-Conjunctivalprobe nicht reagierenden Rinder als vollständig frei von Tuberkulose befunden wurden.

Nach JOHNE verleiht die Impfung mit Antiphymatol eine kräftige Schutzwirkung gegen die Tuberkulose. „Bei gewissenhafter Durchführung der von KLIMMER gegebenen Anleitung dürfte jeder Besitzer imstande sein, sich innerhalb 4—5 Jahren einen vollständig tuberkulosefreien Rinderbestand heranzuziehen und denselben bei jährlicher Nachimpfung tuberkulosefrei zu erhalten.“

Weiterhin schreibt JOHNE: „Die Tuberkuloseimpfung ist nur möglich durch ein geeignetes Tuberkulose-Immunisierungsverfahren. Als ein solches empfiehlt sich ganz zweifellos das KLIMMERSCHE. Das ist meine feste, auf Tatsachen begründete Überzeugung“.

VOGL kommt in seiner Veröffentlichung zu folgendem Schluß: „Die günstigen Ergebnisse zahlreicher Versuche, die mit der Schutzimpfung nach Prof. KLIMMER seit etwa 4 Jahren angestellt worden sind, berechtigen zu der Hoffnung, daß es sich hier um ein Verfahren handelt, dessen Anwendung, wenn von sachkundiger Hand geübt, wirksam und dabei ungefährlich, einfach und verhältnismäßig billig ist.“

DEICH weist in seiner Abhandlung über das freiwillige Tuberkuloseimpfungsverfahren daraufhin, daß er es für notwendig halte, daß auch diese gegen die Weiterverbreitung der Tuberkulose gerichtete Antiphymatolimpfung im freiwilligen Tuberkuloseimpfungsverfahren nicht außer acht gelassen wird.

Ferner schreibt DEICH: „Auf die Schutzimpfung der Jungviehbestände gegen Tuberkulose (mit Antiphymatol) hatte ich schon vor längerer Zeit in einer Sitzung des Sächsischen Landesgesundheitsamtes Gelegenheit hinzuweisen. Ich konnte mich dabei auf die befriedigenden Resultate stützen, die ich erzielt hatte, und die es mir ratsam erscheinen ließen, die Schutzimpfung für die dem (freiwilligen Tuberkuloseimpfungs-) Verfahren unterstellten Bestände zu empfehlen“.

MEYER hebt hervor: „Das KLIMMERSCHE Verfahren ist in jeder Wirtschaft ohne Erschwerung des Wirtschaftsbetriebes durchführbar. Von den zur Zeit bestehenden Verfahren bietet für deutsche Verhältnisse das KLIMMERSCHE allein Aussicht, ohne erhebliche wirtschaftliche Erschwerungen eine Tilgung der Tuberkulose herbeizuführen.“

ROTHENBACH faßt sein auf eigene Erfahrungen gestütztes Urteil über die Schutzimpfung mit Antiphymatol in folgende Sätze zusammen: „Das Antiphymatol ist gegenwärtig eines der besten Mittel zur Bekämpfung der Rindertuberkulose und kann die Behandlung ohne wesentliche ökonomische Beanspruchung des Landwirts vollzogen werden. Durch Antiphymatol sind selbst total tuberkulös verseuchte Viehbestände zu retten“.

PEITZSCHKE: „Das KLIMMERSCHE System als „Universal-Tuberkulose-Bekämpfungsverfahren“ unter Verwendung von KLIMMERs Phymatin und Antiphymatol wird als bestbewährtes Hilfsmittel in der Lage sein, wo immer strikt durchgeführt, durch eine Aktion von 5—6 Jahren Dauer die Tuberkulosehäufigkeit unter den Rindern bis zu einem Prozentsatz herabzumindern, welcher völliger Tuberkulosefreiheit praktisch gleichkommt. Zu dieser Meinung komme ich auf Grund meiner reichen Erfahrungen mit der Antiphymatolbehandlung bei Rindern und der ausgezeichneten Erfolge, die ich seit 8 Jahren fortlaufend mit Antiphymatol erziele. Das Antiphymatol hat sich bereits während zweier Jahrzehnte in der tierärztlichen Praxis gegen die Tuberkulose ganz hervorragend bewährt“.

ROTH, Toluca (Mexiko) schreibt: „Die Erfolge der durch Herrn Dr. BACHLER (Mexiko) durchgeführten Antiphymatolimpfungen sind nur günstig zu nennen“.

Vétérinaire DE LA SALMONIÈRE, Thonon: „Je tiens à vous dire, que je suis très satisfait de l' Antiphymatol“.

LAURENT, Progrès Agricole: „Un peu plus tard 500 bovidés furent vaccinés de la même façon (Antiphymatol). Puis on les plaça dans des étables où la tuberculose avait été signalée à diverses reprises, et on leur donna comme compagnons des bêtes nettement tuberculeuses. L'opération eut lieu il y a trois ans, et jusqu'à ce jour aucun cas de tuberculose ne s'est déclaré parmi les animaux expérimentés, et parmi ceux, qui furent abattus ou qui meurent de maladie, il fut impossible d'en trouver un seul tuberculeux.“

ENGDAHL, Finnland: „Ich habe schon längere Zeit das KLIMMERSche Verfahren bei der Rinderimmunisierung gegen Tuberkulose mit Erfolg gebraucht. In nur 2 Fällen habe ich Gelegenheit gehabt, Obduktionen beizuwohnen. In beiden Fällen konnte ich Tuberkulosefreiheit beobachten.“

HAUPTMANN schreibt: „Ich begann meine Versuche 1908. Es wurde ein Gehöft mit 114 Rindern Oldenburger und Simmentaler Rasse ausgewählt, in welchem die Tuberkulose nicht nur unter den Rindern großen Schaden angerichtet (fast 70% zeigten positive Phymatinconjunctivalreaktion), sondern auch schon auf die Schweineherde übergelassen hatte. Das gehäufte Zusammentreffen hochgradiger Tuberkulose bei einer Kuh, zwei Schlachtkälbern und mehreren Schweinen gab den Anstoß zur Impfung. Der Gesamteindruck der Herde war wenig befriedigend. Der Nährzustand ließ durchgängig zu wünschen übrig und über die geringen Melkergebnisse wurde Klage geführt. Bei der klinischen Untersuchung wurden 3 Kühe mit offener Lungentuberkulose ermittelt. Sie hätten als ständige Infektionsquelle ausgemerzt werden sollen. Allein sie gehörten zu den schönsten und besten Exemplaren des Stalles, weshalb von der sofortigen Entfernung abgesehen wurde. Außerdem befanden sich noch 2 besonders magere Huster als verdächtig darunter, das gleiche Leiden zu besitzen. Dem Besitzer wurde auseinandergesetzt, daß die Tiere nach dem Ergebnis der Augenprobe gruppenweise zusammenzustellen seien. Wie ich mich bei der Impfung überzeugte, hatte die Gruppeneinteilung nicht langen Bestand gehabt. Der Schweizer hatte sich die Tiere wieder nach seinem Bedürfnis gruppiert. Wenn mir das auch anfangs ebenso unlieb war wie die alte Kälberaufzucht, so tröstete ich mich doch damit, daß ich auf diese Weise, wenn auch wider Willen, in die Lage versetzt war, die *reine Antiphymatolwirkung kontrollieren zu können*. Von den KLIMMERSchen *hygienischen Maßnahmen war also keine Rede*. Der *Wirtschaftsbetrieb bleibt ganz im alten Gleise, die Aktion stellte gar keine Anforderung an die Mitwirkung des Besitzers und der Angestellten*. Was konnte nun in den folgenden Jahren zur Beobachtung gelangen? Das größte Interesse beanspruchen naturgemäß die 30 gesunden und schutzgeimpften Tiere, welche zwischen und gegenüber von reagierenden, ja sogar von nachweislich lungenkranken Rindern gestanden hatten. Unter diesen Tieren befand sich 1 Stier, 7 Kühe und 22 Kalbinnen. Der Stier und 4 Kühe sind davon 1½ bis 2 Jahre nach der Impfung geschlachtet worden. *Alle Tiere erwiesen sich frei von Tuberkulose und gut genährt*.“

„Gesunde, mit Antiphymatol geimpfte Rinder *blieben gesund, selbst wenn sie 1½ Jahre zwischen Tieren mit klinischer Tuberkulose aufgestellt worden waren*.

Das Antiphymatol brachte *eine Schutzkraft von solcher Ausgiebigkeit hervor, daß dieselbe auch dann noch ausreichte, als die hygienischen Forderungen des KLIMMERSchen Tuberkulose Tilgungsverfahrens nicht eingehalten wurden.*“

RUDERT: „Als bestes und vorzüglichstes Tilgungsverfahren empfehle ich die Impfung mit Antiphymatol nach KLIMMER mit genauer Berücksichtigung der hygienischen Vorschriften. Mit der Schutzimpfung habe ich ausgezeichnete Erfolge.“

SCHADE: „Mit dem Antiphymatol KLIMMERS ist es möglich, den Rindern einen erheblichen Schutz gegen die Tuberkuloseansteckung zu verleihen und durch jährlich einmal vorzunehmende Nachimpfung beliebig zu verlängern.“

GLÖCKNER berichtet: „Zunächst habe ich 23 Jungrinder, 6—18 Monate alt, tuberkulinisiert, wobei mit 4 Ausnahmen alle reagierten. Alle Tiere wurden geimpft. Innerhalb 2 $\frac{1}{2}$ Jahren nach der Impfung habe ich 4 Stück bei der Ausübung der Fleischschau untersucht. Ein Bulle, welcher bei der Tuberkulinisierung nicht reagiert hatte, erwies sich *frei von Tuberkulose*; er hatte etwa 2 Jahre inmitten der Kühe gestanden, welche nach meiner Meinung tuberkuloseverdächtig sind. Folgende Tiere, welche vor der Impfung typisch reagiert hatten, also bereits vor der Impfung mit Tuberkulose infiziert waren, zeigten folgende Befunde: Ein Bulle total verkalkte und abgekapselte Tuberkelherde in den Bronchialdrüsen, eine Kalbin ebensolche Herde in den Bronchial- und Portaldrüsen. Bei allen Tieren fehlte frische Tuberkulose vollkommen, auch diese Tiere waren nach der Impfung 1—2 Jahre lang inmitten der verseuchten Bestände verblieben. Ich war erfreut über diese Befunde, da ich aus fraglichen Ställen bei Schlachttieren immer eine Tuberkuloseform fand, welcher ein besonders heftiger Virulenzgrad inne zu wohnen schien (Ausbreitung und wenig Neigung zur Abkapselung und Verkalkung). Der KLIMMERSche Impfstoff hat demnach auch *ausheilend gewirkt.*“

β) Heilimpfungen. Da es in der tierärztlichen Praxis nicht immer durchführbar ist, die Rinder vor der Erstimpfung einer Tuberkulinprobe zu unterziehen, wurde in umfangreichen Versuchen, zunächst an tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen, sodann an tuberkulösen Rindern festgestellt, wie von den bereits tuberkulösen Tieren die Impfung mit abgeschwächten und abgetöteten Tuberkelbacillen des Typus humanus und bovinus vertragen wird. Die Ergebnisse am tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen zeigten, daß das Antiphymatol sogar von hochgradig tuberkulösen, moribunden Tieren und selbst in sehr großen Dosen (50 mg Tuberkelbacillen) vertragen wird. Bei den 6 Tage nach der letzten Einspritzung von abgetöteten oder abgeschwächten mammaliären Tuberkelbacillen vorgenommenen Untersuchungen waren Herdreaktionen nicht mehr mit unbewaffnetem Auge nachweisbar. Die abgeschwächten und abgetöteten Tuberkelbacillen wirken also selbst in Mengen von 50 mg und auf sehr schwer tuberkulöse Meerschweinchen nicht toxisch und unterscheiden sich in ihrer bei der angegebenen Versuchsanordnung fehlenden Giftwirkung in vorteilhafter Weise vom Tuberkulin.

Auch die auf Tuberkulin reagierenden Rinder vertragen, gleichgültig, ob sie bereits klinische Erscheinungen der Tuberkulose zeigen oder noch nicht, die Impfung mit abgeschwächten oder abgetöteten Tuberkelbacillen vom Typus humanus oder bovinus ohne Nachteil. Nach dieser Feststellung konnte die

Behandlung tuberkulöser Rinder mit Antiphymatolimpfungen in der tierärztlichen Praxis aufgenommen werden.

Die Tuberkulose der Rinder ist im klinischen Sinne heilbar. Die Tuberkelbacillen halten sich aber in den verheilten, abgekapselten und selbst verkalkten Herden jahrelang. Über die günstige Beeinflussung des Heilungsvorganges durch spezifische Impfungen geben uns zahlreiche klinische Beobachtungen über den natürlichen Verlauf der Tuberkulose (also ohne Impfungen!) am tuberkulösen Menschen und Tier manchen Hinweis. Aus dem einschlägigen umfangreichen Schrifttum seien nur wenige Mitteilungen hier angeführt.

Nach NEUFELD (2) „sieht man bisweilen, daß ein alter tuberkulöser Herd sich auffallend bessert, wenn bei demselben Kranken eine frischtuberkulöse Eruption auftritt, und ähnlich sieht man im Tierversuch manchmal den tuberkulösen Prozeß unter dem Einfluß einer Superinfektion mit Tuberkulose zurückgehen“.

WICHMANN (1) schreibt: Bei sehr vielen Fällen präexistenter innerer Tuberkulose ist ein benigner Verlauf Folge einer Superinfektion der Haut. „Am offenbarsten ist diese Beeinflussung bei manchen Autoinokulationen der Phthisiker, die als Tuberculosis verrucosa cutis an den Händen und Armen, als Lupus des Gesichts verlaufend, den Träger mit seinen eigenen Tuberkelbacillen geimpft haben. Andererseits wirkt der tuberkulöse Herd eines inneren Organs meist unverkennbar günstig auf die Tuberkulose des Integuments ein, insbesondere ist der Einfluß der Lungentuberkulose unverkennbar. Zweifellos ist auch die Superinfektion mit fremdem Stamm oft von günstigem Einfluß.“

In gleichem Sinne äußert sich unter anderem auch MÖLLER (2).

KUTSCHERA-Aichbergen weist aus seiner Praxis darauf hin, daß primäre Lungentuberkulose durch spätere, nicht allzu massive Superinfektionen anderer Organe (der Haut, der Augen, Knochen, Pleura usw.) sehr häufig günstig beeinflusst wird. „Auch artifizielle Superinfektionen (therapeutische Impfungen mit lebenden Tuberkelbacillen) vermögen die Durchseuchungsresistenz zu vermehren“, wobei natürlich optimale Superinfektionen anzustreben sind.

Schon in vorstehenden Zitaten wurde darauf hingewiesen, daß derselbe günstige Einfluß, den frische Eruptionen auf alte tuberkulöse Herde ausüben, auch durch künstliche Behandlung mit Tuberkelbacillen erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang weist RÖMER (1) auf das Faktum hin, daß doppelt infizierte Tiere häufig länger lebten, als die Kontrolltiere der ersten Infektion, so daß man vielfach den Eindruck gewann, daß die zweite Infektion den Fortgang der ersten verzögerte, also im gewissen Sinne einen heilenden Einfluß ausübte. Auch LOEWENSTEIN, KLEMPERER (an Kälbern), KLIMMER, KRAUSE, BALDWIN und GARDNER konnten dieselbe Beobachtung erheben.

Ob die bei der Behandlung von tuberkulösen Krankheitsherden mit spezifischen Präparaten ablaufenden heilenden Vorgänge auf *Immunisierungen* im engeren Sinne oder, wie BESSAU annimmt, nur auf *Herdreaktionen* zurückzuführen sind, bedarf noch weiterer Klärung. Meines Erachtens sind beide Vorgänge beteiligt neben der allgemeinen *Protoplasmaaktivierung* infolge der bei jeder Impfung nebenherlaufenden Reizschwellentherapie. Bei der äußerst langsamen Eliminierung einverleibter, lebender als auch abgetöteter Tuberkelbacillen ist die durch eingespritzte Tuberkelbacillen verursachte Protoplasmaaktivierung von langer Dauer, und die Reizschwellentherapie mit geeigneten unschädlichen

Tuberkelbacillenpräparaten ermöglicht eine milde nachhaltige Wirkung, und zwar auch bei nichttuberkulösen Erkrankungen. In dieser Richtung liegen Beobachtungen aus der Praxis vor, wonach Einspritzungen von Tuberkelbacillenpräparaten einen gewissen Schutz gegen banale Infektionen bei Säuglingen usw. (CALMETTE, DARANYI) geben.

Man kann in Rinderbeständen, die mit Kälberpneumonie und auch anderen Jungtierkrankheiten verseucht sind, oft beobachten, daß diese Seuchen nach der Vornahme subcutaner Tuberkuloseschutzimpfungen nachlassen und ganz verschwinden (im Gegensatz zu den intravenösen, vgl. unter Bovovaccin- und Taurumanimpfungen S. 15 u. 17; nach intravenösen Bovovaccin- und Taurumanimpfungen treten oft Kälberpneumonien selbst in anscheinend unverseuchten Gehöften auf; man spricht von einem Akutwerden latenter Kälberpneumonie). Ferner gehen gewisse Formen der Aktinomykose der Rinder auf Antiphymatolimpfungen zurück und verschwinden ganz (eigene Beobachtungen, briefliche Mitteilungen von UHLMANN, STRASSL u. a.). Auch ASCOLI hat bei den Aufzuchtkrankheiten der Kälber die gleichen Feststellungen gemacht. ASCOLI führt diesen günstigen Einfluß subcutaner Tuberkuloseimpfungen auf Grund seiner Untersuchungen darauf zurück, daß die betreffenden Krankheitserreger (*Bact. vitulisepticum*, *Bact. coli*, Salmonellabakterien, Strepto- und Staphylokokken) durch die Impfung schon in 24 Stunden an die Impfstelle gelockt und dort vernichtet werden. ASCOLI ist es gelungen, aus lokalen Impfschwellungen die genannten Mikroorganismen, außerdem auch Strahlenpilze reinzuzüchten. Diesen Vorgang der Anlockung von Krankheitserregern und ihre Vernichtung bezeichnet ASCOLI als Anachorese (*αναχωρησις* = Rückzug). Diese Anziehungskraft tritt nach ASCOLI nur gegenüber Keimen anderer Spezies, nicht gegen Tuberkelbacillen, in Erscheinung. Dagegen fand sie VAN HEELSBERGEN auch bei Tuberkelbacillen. Die Anachorese zeigt eine gewisse Verwandtschaft mit dem Mechanismus des Fixationsabszesses (subcutaner Einspritzung von Terpentinöl, Legen von Haarseil und Fontanellen). Diese Anschauung ASCOLIS findet in den Versuchen von GALEA und FALCHETTI mit intraperitoneal verimpften Tetanussporen an Meerschweinchen, die neben Kontrolltieren zum Teil mit avirulenten Tuberkelbacillen und zum Teil mit Infusorienerde subcutan am Rücken vorbehandelt waren, eine Stütze. Die Tetanussporen waren bei den mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Tieren schon nach 24 Stunden in den Impfabzessen nachweisbar, dagegen bei den mit Infusorienerde behandelten erst nach 4 Tagen. Ferner beobachtet HIRAYAMA, daß mit Tuberkelbacillen vorbehandelte Meerschweinchen an einer nachfolgenden Milzbrandinfektion meist später als die Kontrollen verendeten und sogar zum Teil am Leben blieben, während die nicht mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Kontrolltiere ausnahmslos starben. In vitro entfalteten die Tuberkelbacillen eine antagonistische Wirkung auf die Milzbrandbacillen nicht. Ähnliche, wenn auch nicht so ausgesprochene Ergebnisse hatte HIRAYAMA in gleichen Versuchen an weißen Mäusen sowie an Meerschweinchen, die mit Streptokokken oder Diphtherietoxin nachbehandelt wurden. TEUTSCHLÄNDER konnte das Wachstum des Rousschen Sarkoms in Hühnern durch nachträgliche Impfung der Tiere mit Geflügeltuberkelbacillen hemmen bzw. unterdrücken. COHN und COLLIER beobachteten an Kaninchen, daß deren Malignitätsposition für das Kaninchen-carcinom durch eine gleichzeitig oder kurz nach der Krebsimpfung vorgenommene

Infektion mit bovinen Tuberkelbacillen vermindert wird. Auch die Mitteilungen von AMELUNG, BOCHALLI, CREISCHER, DEUTSCH, DORN, GUGGENHEIM, GUTH, KAYSER-PETTERSON, KIEFFER, LEICHTWEISS, RICKMANN u. a. sind hier zu erwähnen, wonach die Grippeerkrankung bei tuberkulösen Menschen milder verläuft. Wieweit hier auch eine antagonistische Wirkung der Krankheitserreger, wie er zwischen einerseits Milzbrandbacillen und Pyocyaneumbakterien, FRIEDLÄNDERS Pneumobacillen, Typhus- und Colibakterien usw. unzweifelhaft besteht, in Frage kommt, soll unerörtert bleiben. Eine vorhandene tuberkulöse Erkrankung übt aber keineswegs immer auf alle anderen Infektionen einen mildernden Einfluß aus. So konnte EINAUDI bei tuberkulösen Kaninchen eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Staphylokokken nicht feststellen; er fand die Abwehrkräfte sogar geringer als bei den gesunden. EINAUDI nimmt an, daß die besonders hohe Virulenz der von ihm angewandten Staphylokokkenstämme die Ursache seines von anderen Autoren abweichenden Prüfungsergebnisses gewesen sei.

Zur Behandlung tuberkulöser Rinder mit Antiphymatolimpfungen eignen sich für die tierärztliche Praxis nur die geschlossenen Tuberkulösen. Die offentuberkulösen Prozesse sind hierzu insofern ungeeignet, als sie zur Heilung, wenn dieses Ziel überhaupt beim Rind erreichbar ist, selbstverständlich sehr lange Zeit brauchen. Durch Versuche, die sich nur auf einige Monate erstrecken, ist bei offenen Tuberkulösen eine Heilung nicht zu erwarten. Vor allem würde es auch durchaus unwirtschaftlich sein, ein offentuberkulöses Rind jahrelang zu behandeln und in dieser Zeit die übrigen Stallinsassen sowie das Stallpersonal und die Konsumenten der Milch zu gefährden. Wie schon auf S. 46 betont wurde, sind offentuberkulöse Rinder tunlichst bald auszumerzen.

Nach meinen Erfahrungen können sich frische, noch nicht wesentlich verkäste tuberkulöse Prozesse nach der Impfung mit Antiphymatol restlos zurückbilden, also zu einer Restitutio ad integrum führen. Ist schon deutliche Verkäsung eingetreten, so besteht der Heilungsprozeß in einer Abkapselung und gegebenenfalls Verkalkung sowie bei Geschwüren in Vernarbung.

Über die Heilwirkung der Antiphymatolimpfung liegt ein sehr umfangreiches Material vor.

Amtliche Stellen berichten über die Heilwirkung des Antiphymatols folgendes:

Statistisches Amt unter Mitwirkung des Reichsgesundheitsamtes: „Der Oberamtstierarzt von Wangen im württembergischen Allgäu berichtet, daß die Tiere mit Antiphymatol geimpft wurden. Die Erfolge sind gut, nicht selten sogar auffallend.“

Kgl. Württembergisches Medizinalkollegium: „Sehr wird von NAGEL die Heilwirkung des Antiphymatols gerühmt. Bei den mit Antiphymatol behandelten und zufällig geschlachteten Tieren ist um die tuberkulösen Herde eine deutliche grauweiße Abkapselung.“

Kgl. Württembergisches Medizinalkollegium: „Von ausgezeichneten Resultaten bei Behandlung tuberkulöser Tiere mittels subcutaner Einspritzungen von *Antiphymatol* KLIMMERS berichtet auch in diesem Jahre Oberamtstierarzt NAGEL in Leonberg.“

Landesgesundheitsamt II. Abt., Freistaat Sachsen: „*Antiphymatol* wurde in zwei Beständen angewandt. In jedem Bestande waren mehrere Tiere an Tuberkulose erkrankt, sie erhielten *Antiphymatol* subcutan als Heilimpfung. Der

Nährzustand besserte sich bedeutend, das Haar wurde wieder glatt und glänzend; die Milchproduktion hob sich.“

Außerdem liegen hunderte von Mitteilungen aus der Praxis vor, die sich sehr günstig über die mit Antiphymatol erzielten Erfolge äußern, so HAGEMANN, HAUPT, KOPPITZ, ROSSIGNOL, KÜHNE, A. MEYER, PEITZSCHKE, MÜHLER, RUDERT, SCHADE, JOHNE, HEINRICH SCHRADER, SEELIGER, JÜTERBOCK u. v. a. Tierärzte.

Nur einige wenige Angaben seien hier erwähnt.

GLÖCKNER hebt unter anderem hervor: „Tiere, welche vor der Impfung typisch reagiert hatten, also bereits vor der Antiphymatolimpfung mit Tuberkulose behaftet waren, zeigten bei der Schlachtung total abgekapselte Tuberkelherde. Bei allen Tieren fehlte frische Tuberkulose vollkommen. Diese Tiere waren nach der Impfung bis 2 Jahre lang inmitten der verseuchten Bestände verblieben. Dagegen fand ich vor der Impfung bei Schlachttieren aus diesen Beständen immer eine Tuberkuloseform, welcher ein besonders heftiger Virulenzgrad innezuwohnen schien (Neigung zur Ausbreitung, aber nicht zur Abkapselung.“)

MENNACHER schreibt: „Mit Antiphymatol wurden unter anderem 23 Allgäuer Herdbuchrinder eines Stalles behandelt, in welchem bisher jährlich 1—2 Herdbuchtiere der Tuberkulose zum Opfer fielen. Nach der Impfung ist kein Tier mehr der Seuche zum Opfer gefallen.“

Aus dem eingehenden, durchweg günstigen Bericht ROTHENBACHS ist unter anderem folgendes zu entnehmen: „Sehr günstig wurden die hochgradig an Tuberkulose erkrankten Kühe des Herrn W. U. und der Spinnerei Z. durch Antiphymatolimpfung beeinflusst.“

Bestand des R. STUDER in T. „*Total verseuchter Rindviehbestand* und regelmäßige Verluste infolge Tuberkulose. Antiphymatolimpfung. Bis zur Stunde sind keine Schlachtungen infolge Tuberkulose mehr erfolgt. Der Ernährungszustand aller Tiere ist gut.“

„In vielen Fällen hat das Antiphymatol auf den Ernährungszustand und die Milchsekretion günstig gewirkt. Eine auffallend rasche Besserung ist bei der Kuh des Gemeinderates B. M. eingetreten. Besserer Ernährungszustand und gleichzeitig 10 Liter Milch mehr pro Tag in der kurzen Zeit von 3 Wochen.“

Aus den umfangreichen Krankengeschichten seien noch einige Fälle wahllos herausgegriffen. Tuberkulöse Kuh mit Abzehrung. 9. 8. Antiphymatolimpfung. 14 Tage später Milchertrag und Ernährungszustand zugenommen. 12. 11. Ernährungszustand sehr gut, so daß ich nicht glauben wollte, daß es sich um die gleiche Kuh handelt. — Zweite tuberkulöse Kuh mit hochgradiger Abzehrung und raschem Rückgang in der Milchproduktion. 10. 8. Antiphymatolimpfung. 14. 8. Steigen der Milchsekretion. Nährzustand bessert sich zusehends. 7. 12. Ernährungszustand gut. Zweite Antiphymatolinjektion. 21. 12. Ernährungszustand sehr gut.

Bestand Sigrüst in B.: „Kuh mit Husten, giemende, rasselnde Lungen Geräusche. Diagnose: Lungentuberkulose. Der Ernährungszustand so schlecht, daß die obligatorische Viehversicherung diese sofort schlachten lassen wollte. 11. 12. 09 Antiphymatolimpfung. 28. 2. 10 Ernährungszustand ziemlich gut, Milchertrag gestiegen. 14. 5. 10 Ernährungszustand ziemlich gut. Zweite Antiphymatolimpfung. 15. 6. 10 Ernährungszustand ziemlich gut. 23. 5. 11 mittlerer Ernährungszustand. Dritte Antiphymatolimpfung.“

Bestand des Gemeinderat Brun-Käppli, Meerenschwand. „Kuh, 7 Jahre, 6 Liter Milch pro Tag. Ernährungszustand schlecht. Tuberkulose. 9. 9. 10 Antiphymatolinjektion. 3. 10. 10 Ernährungszustand ziemlich gut. 16 Liter Milch pro Tag. 24. 5. 11 Ernährungszustand gut.“

Bestand Fischer in R. „Kuh, 8 Jahre alt, total abgemagert. Aufgehobene Milchsekretion usw. Diagnose: Hochgradige Lungen- und Brustfelltuberkulose, allgemeine Schwäche, subnormale Temperatur. 13. 1. Antiphymatolimpfung. 15. 1. Allgemeinbefinden besser. 2 Liter Milch pro Tag. 25. 2. Ernährungszustand mittelmäßig. 5 Liter Milch pro Tag. Die Kuh wurde verkauft.“

Nach den Berichten von FÄUSTLE u. a. wird zu Lebzeiten der mit Antiphymatol geimpften tuberkulösen Rinder die Milchleistung und der Nährzustand der Tiere selbst bei gleichbleibendem Futter gehoben.

Über die günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes schreibt KREUTZER: „Der bei den Rindern dieses Gehöftes herrschende, fast unerträgliche Husten ließ bei sämtlichen Tieren schon nach der ersten Injektion nach und verschwand nach der etwa ein halbes Jahr später vorgenommenen zweiten. Bei konsequenter Durchführung des Immunisierungsverfahrens wird der Besitzer in nicht zu ferner Zeit einen tuberkulosefreien Viehbestand haben.“

FÄUSTLE hebt unter anderem hervor: „Wo dicke Haut, glanzloses Haar, Husten und sichtliches Abmagern vor der Impfung bestand, fand ich nach der Impfung weiche, lockere Haut, Haarglanz, Hebung des Ernährungszustandes und verminderten Husten.“

Aus dem Sitzungsbericht der veterinär-medizinischen Sektion der naturforschenden Gesellschaft zu Görlitz ist zu entnehmen: „Drei Tierärzte berichten über einige günstige Erfahrungen mit der KLIMMERSchen Methode. Unter anderem führten sie aus: „*Der Nährzustand und der Milchertrag tuberkulöser Rinder hob sich nach der Impfung mit Antiphymatol*, so daß sich schon hierdurch die Kosten der Impfung in kurzer Zeit bezahlt machten.“

Ein in der zuvor erwähnten Sitzung anwesender Großgrundbesitzer berichtet: „Er hatte in seinem Rinderbestande zunächst das OSTERTAGSche Verfahren angewendet. 17 Tiere waren vom ausführenden Tierarzt als mit „gefährlicher“ Tuberkulose behaftet festgestellt und zur Schlachtung bestimmt worden. Diese unterblieb jedoch und der Besitzer ließ das KLIMMERSche Verfahren anwenden. Auch die 17 „gefährlichen“ Tiere wurden mit dem KLIMMERSchen Schutz- und Heilstoff behandelt, und zwar mit dem Erfolg, daß sie heute vollständig gesund sind.“

KEIL teilt mit: „Die Schutz- und Heilimpfung bei der Behandlung der Tuberkulose mit Antiphymatol hat sich bewährt. Auffallend ist die baldige Besserung des Allgemeinbefindens und des Ernährungszustandes. Dieses ist ganz besonders bei Kühen nach der Geburt der Fall, wenn die bis dahin latente Tuberkulose einen akuten Charakter annimmt und der Katastrophe zueilt.“

In die Wirtschaftlichkeit der Antiphymatolimpfung gewährt unter anderem die Mitteilung von ASKENASY einen Einblick, wenn auch seine Ausführungen wohl nicht verallgemeinert werden dürfen. ASKENASY hob unter anderem hervor: Vor der Impfung boten ihm die Händler für drei Ochsen, die als tuberkulös galten, 65 Mark, nach zweimaliger Impfung erhielt er für das Stück 250 Mark. Bei der Schlachtung erwies sich die Tuberkulose als abgeheilt. In seinem Stalle huste kein Tier mehr und sei keine rauhe Haut mehr zu finden. Er habe insgesamt

325 Mark für die Impfung ausgegeben. Durch die Impfung habe er einen bedeutenden Gewinn, da er durch die Impfung schon an den drei Ochsen nach ihrer Heilung allein 550 Mark verdient habe.

Bei der heutigen wirtschaftlichen Lage der Landwirtschaft beanspruchen diese Angaben immerhin ein gewisses Interesse. Im ähnlichen Sinne sprechen sich auch folgende Tierärzte aus.

HAUPTMANN berichtet: „Der Nährzustand war zu Beginn der Antiphymatolimpfung kein günstiger. Zwei Jahre nach Beginn der Impfung wurde der Nährzustand aller Tiere durch einen Beamten klassifiziert, der weder die gesunden noch die ursprünglich kranken Tiere kannte; welche durcheinander stehen. Es ergab sich, daß der Prozentsatz vorzüglich genährter Tiere bei den gesunden (nicht geimpften) Tieren ein geringerer war, als bei den reagierenden und mit Antiphymatol geimpften Tieren. Nachdem eine individuelle Fütterung nicht besteht, wurde mithin *das Futterverwertungsvermögen durch Antiphymatol erhöht*. Durch die Heilimpfung hebt sich der Nährzustand und die Tuberkelherde werden abgeschlossen und verkalken.

Die Milchleistung hat sich nach der Impfung pro Tag und Kopf um $\frac{1}{2}$ Liter gehoben und schon hierdurch die Kosten der Impfung gedeckt.“

Auch KNITL, FRICKE, SCHNEIDER u. a. heben eine erhebliche Steigerung der Milchmenge und Erhöhung des Lebendgewichtes, in einem Falle um 1 Liter in 6 Wochen, nach der Antiphymatolimpfung hervor. FÜNFSTÜCK berichtet unter anderem: „Eine Kuh, welche sich bei der Untersuchung als tuberkulös erwies, magerte bei gutem Appetit ab, hustete stark, zeigte struppiges Haar. Das Fieber schwankte zwischen 39,8 und 40,3°. Ich injizierte eine Dosis Antiphymatol. Nach 14 Tagen blieb das Fieber weg, der Husten wurde lockerer, das Haar glatt und glänzend. Die Milchproduktion besserte sich. 3 Wochen nach der ersten Dosis injizierte ich eine zweite. Bei späterer Besichtigung der Kuh konnte ich eine erhebliche Besserung im Ernährungs- und Kräftezustand feststellen.“

SHELLHORN schreibt unter anderem: „Sowohl der Milchertrag als auch der Fleischertrag hat sich nach dreimaliger Impfung gehoben. Bei einer *völlig abgemagerten* Kuh, die zudem noch eingespannt werden mußte, hat sich der Ernährungszustand *wider Erwarten* (da angenommen werden mußte, daß die Erkrankung schon zu weit vorgeschritten war) derart gehoben, daß der Besitzer die Kuh zum eigenen Gebrauch schlachten konnte. Bei der Beschau konnte ich *selbst* feststellen, daß die vorhandene Tuberkulose vollständig zum Stillstand gekommen war. Sämtliche tuberkulösen Herde — ausgebreitete Lungen- und Brustfelltuberkulose — waren total verkalkt und hart wie Ziegelstein! Die Folge des Stillstandes war der auffällig gehobene Nährzustand. Die Kuh hatte tüchtig Fett angesetzt trotz andauernder Arbeit im Sommer und Herbst. — In einem Bestande von 11 Stück waren 4 Kühe offensichtlich tuberkulös; die bakteriologische Untersuchung ergab Tuberkulosebacillen. Auch andere Tiere des Bestandes waren angesteckt. Durch die Impfung kam die Tuberkulose in dem Bestande zum Stillstand. Das gleiche Resultat hatte ich in einem anderen Bestande von 11 Stück in demselben Dorfe. Auch hier waren 3 Kühe erwiesenermaßen (bakteriologische Untersuchung) tuberkulös. 2 davon wurden später an den Fleischer verkauft; die tuberkulösen Herde *waren vollkommen verkalkt*.“

LAMPERT berichtet: „Ich habe bis jetzt 250 Stück mit Antiphymatol geimpft. Meist handelte es sich um Heilimpfungen. In fast allen Fällen trat hier eine rasche Besserung ein. Abnehmen und vollständiges Verschwinden des Hustens, schnelle Gewichtszunahme und Erhöhung des Milchertrages. Die meisten Tiere konnten zu ihrem vollen Werte abgesetzt und die übrigen weiter gehalten werden.“

f) *Versuche der Tuberkulosebekämpfung nur durch Antiphymatolimpfungen.*

Da erfahrungsgemäß selbst die einfachsten und wirtschaftlich leicht durchführbaren hygienischen Maßnahmen in praktischen landwirtschaftlichen Betrieben oft nicht befolgt werden, hat KLIMMER versucht, auch *ohne hygienische Maßnahmen lediglich durch die Antiphymatolimpfung* die Rindertuberkulose zu bekämpfen.

Das betreffende Rittergut, auf dem diese Versuche durchgeführt werden, hat einen Rinderbestand (ohne Ochsen) von etwa 70 Stück; die Ochsen, die von dem übrigen Rinderbestand getrennt gehalten werden, sind in den Versuch nicht mit einbezogen worden. Die Kälber verbleiben bis zum Absetzen im Kuhstall, wo auch die Bullen untergebracht sind. Das Jungvieh wird in einem besonderen Stall gehalten. Die Kühe sind auf hohe Milchleistung gezüchtet und gehören der schwarzbunten Niederungsrasse an. Zu Beginn des Versuches waren fast alle schlecht genährt und struppig und einige husteten häufig. Der Bestand wird durch eigene Aufzucht ergänzt.

Um für die *Beurteilung der Impfergebnisse* bei den späteren Schlachtbefunden eine Unterlage zu haben, wurde der Bestand zunächst der Conjunctivalreaktion mit *Phymatinsalbe* unterzogen. Es reagierten von den Bullen 66%, von den Kühen 94%, von den Fräsen 88% und von dem Jungvieh sowie Kälbern 52%. Es handelt sich also bei unseren Versuchen um einen größeren und stark tuberkuloseverseuchten Rinderbestand. Im allgemeinen stößt die Tuberkulose-tilgung auf um so erheblichere Schwierigkeiten, je größer die Bestände sind; und je verbreiteter die Tuberkulose ist.

Die Tuberkulose hatte auf diesem Gut in den letzten Jahren vor der Antiphymatolimpfung mehrfach zur vorzeitigen Abschachtung von Rindern geführt. Noch zu Beginn unserer Arbeiten sollten einige stark abgemagerte, in der Milchleistung erheblich zurückgegangene und hustende Kühe wegen Tuberkulose ausgemerzt werden. Auf meinen Wunsch hin wurde aber davon abgesehen, und diese Kühe verblieben mitten im Bestand. Der *ganze Rinderbestand* (mit Ausnahme der Ochsen) wurde *geschlossen der Antiphymatolimpfung* unterzogen, und zwar *zum Schutze der noch tuberkulosefreien und zur Heilung der bereits tuberkulösen Tiere*. Irgendwelche *hygienischen Maßnahmen* haben wir, wie bereits erwähnt, bei unseren Versuchen *nicht durchgeführt*. Wir haben also davon abgesehen, die neugeborenen Kälber aus dem gemeinschaftlichen Stall abzutrennen. Wir haben abgesehen, die Kälber mit abgekochter Milch aufzuziehen. Vielmehr ließ man die Kälber nach wie vor am Euter saugen, wie es in diesem Bestande bisher Brauch war. Auch haben wir die Kälber nicht jeweils in den ersten 15 Tagen geimpft, sondern wir legten die Impftermine für den ganzen Nachwuchs auf einen Tag des Jahres zusammen. Die älteren Tiere haben wir in zwei Gruppen geteilt, die eine Gruppe wurde im Herbst, die andere im Frühjahr

und dabei auch das Jungvieh und die Kälber geimpft. Die Kälber und das Jungvieh impften wir, gleichgültig, ob sie auf die Phymatinisierung reagiert hatten, nur einmal im Jahr, desgleichen auch die nichtreagierenden Kühe. Dagegen impften wir die zu Beginn der Tuberkulosestillung positiv reagierenden Kühe im ersten Jahre zweimal (im Frühjahr und im Herbst), falls nicht die Reaktion der Impfstelle eine zweite Impfung im ersten Jahr entbehrlich machte. In allen folgenden Jahren impften wir nur einmal. Die Dosis betrug bei der ersten Impfung der nichtreagierenden Tiere unabhängig vom Alter und Geschlecht 10 ccm verstärktes Antiphymatol, bei allen Nachimpfungen in der Regel 5 ccm, aber je nach Beschaffenheit der Impfstelle gegebenenfalls auch nur 3 oder 4 ccm. Reagierende und nichtreagierende, tuberkulosekranke und -freie Tiere standen in unseren Versuchen bunt durcheinander und wurden auch im weiteren Verlauf, da auf dem Gute Leistungsfütterung durchgeführt wird, öfters umgestellt.

Die *Erfolge der Impfung* machten sich bald bemerkbar. Der *Schaden*, den die Tuberkulose *vorher* alljährlich durch vorzeitiges Ausmerzen, durch Abmagerungen, Nachlassen der Milchsekretion, Husten und andere Krankheitserscheinungen unter den Tieren hervorrief, *hörte* schon in sehr kurzer Zeit nach der Impfung *auf*. Der *Nährzustand* hob sich bei gleichbleibendem Futter; das vielfach struppige *Haar* glättete sich, der *Blick* wurde lebhaft; die *Milchleistung* besserte sich; die schon dem Schlachtmesser verfallenen Kühe genasen und hatten noch mehrere Jahre gute Milch- und Zuchtleistungen aufzuweisen. Die *Tuberkulosereaktionen* des noch ungeimpften jungen *Nachwuchses* — die Impfungen wurden in jährlichen Pausen durchgeführt — *gingen* von 52% allmählich über 30 und 24% auf 0% in 5 Jahren *zurück*. Die junge *Aufzucht* *entwickelte* sich unter dem Einfluß der Impfung gut. Ein Akutwerden latenter Jungtierseuchen (Kälberpneumonie usw.) wurde nicht beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit widmeten wir den *Schlachtbefunden* und suchten zu klären, ob die schutzgeimpften tuberkulosefreien Tiere auch wirklich frei von Tuberkulose geblieben waren und wie sich die vor der Impfung reagierenden und hierauf heilgeimpften Tiere verhielten. Von den heilgeimpften Tieren ließen bei der Schlachtung etwa 25% überhaupt keine Tuberkulose erkennen. Sicherlich kann eine frische Tuberkulose unter dem Einfluß der Impfung restlos ausheilen. Ist aber die Tuberkulose schon weiter fortgeschritten, ist beispielsweise in inneren Organen der tuberkulöse Prozeß schon in erheblicherem Maße verkäst, so kann die Heilung nur noch in einer Abkapselung bestehen. Werden dagegen etwa $\frac{1}{2}$ Jahr oder später nach der ersten Impfung frischere, nicht hinlänglich abgekapselte Herde gefunden, so kann man von einer Abheilung noch nicht sprechen. Die Heilung und die Bildung einer ausgesprochenen Kapsel braucht je nach dem Grad der Tuberkulose vielfach längere Zeit. Infolgedessen sprechen sich die Zahlenverhältnisse erfolgter Heilung in den ersten Jahren noch nicht so klar aus. Wertet man das Fehlen tuberkulöser Veränderungen bei schutz- und heil- geimpften Rindern, sowie die Abkapselung tuberkulöser Herde beim Fehlen frischer Prozesse bei heilgeimpften Tieren als Erfolg, dagegen das Vorkommen von irgendwelchen tuberkulösen Veränderungen bei schutzgeimpften und von nicht abgekapselten Herden bei heilgeimpften Rindern als Mißerfolg, so betrug der Erfolg im ersten Impfstadium aus den angegebenen Gründen nur 50%, im zweiten Jahr stieg er auf 58%, im dritten und vierten Jahr auf 67%, im fünften Jahr auf 83%. Mit 5 Jahren war die Tuberkulose in dem größeren, stark verseuchten Bestand

praktisch so gut wie schon getilgt. Der Besitzer, der vor Beginn unserer Arbeiten ganz verzweifelt war, ist mit dem Erfolg sehr zufrieden. Der Erfolg ist ausschließlich durch die systematische Antiphymatolimpfung erzielt worden, von hygienischen Maßnahmen wurde, wie erwähnt, abgesehen.

Wir müssen die volle Tilgung ins Auge fassen, und dies ist nur erreichbar, daß wir den *ganzen* Bestand *systematisch* impfen. Die Impfung der noch tuberkulosefreien Tiere ist ebenso wichtig, wie die Impfung bereits tuberkulöser. Wenn wir die tuberkulösen Tiere auch nur zu einem Teil heilen, verstopfen wir einen entsprechenden Teil der bereits bestehenden oder auch der erst zukünftigen Ansteckungsquellen und schützen dadurch wieder die schutzgeimpften vor einer Infektion. Die nebeneinander durchgeführten Schutz- und Heilimpfungen unterstützen sich gegenseitig. Führt man dagegen im Bestand nur vereinzelte Heilimpfungen durch, dann wird man natürlich nie fertig mit der Tuberkulose. Die volle, restlose Tilgung muß aber das Ziel sein. Es ist dies eine Aufgabe, die viel Zeit erfordert; denn es vergehen natürlich manche Jahre, bis die alten behandelten tuberkulösen Tiere infolge höheren Alters abgeschlachtet und ein neuer, tunlichst durch eigene Aufzucht herangezogener tuberkulosefreier Stamm herangewachsen ist. Schon hieraus ergibt sich, daß die Tilgung der Tuberkulose jahrelang dauert. Um die bereits erzielten Erfolge nicht zu gefährden, sind die Antiphymatolimpfungen, wie bei der Rotlaufimpfung, alljährlich durchzuführen, bis die Tuberkulose restlos erloschen ist, bis bei der Schlachtung längere Zeit hindurch keine Tuberkulose mehr gefunden wird.

In *einem anderen Versuch* auf einem zweiten Rittergut mit einem Rinderbestand von 145 Stück (gleichfalls ohne die nicht mit in den Versuch einbezogenen Ochsen) wurden nur $\frac{2}{3}$ der Rinder geimpft und $\frac{1}{3}$ als *Kontrollen* ungeimpft gelassen. Beide Gruppen enthielten prozentisch die gleiche Anzahl von reagierenden und nicht reagierenden Tieren; auch hinsichtlich der Altersklassen, Trächtigkeit, Milchzeit usw. stimmten sie prozentisch überein. Offensichtlich tuberkulosekranke Tiere waren nicht vorhanden. Bei der zu Beginn des Versuches vorgenommenen Phymatin-Conjunctivalreaktion reagierten von 17 Kälbern 0%, von 52 Stück Jungvieh 46%, von 72 Kühen 78% und von den Bullen 0%.

Im zweiten und dem noch laufenden dritten Impfstoffjahr hatte die Impfung unter Zugrundelegung des auf S. 59 erwähnten Beurteilungsschemas bei 86% einen Erfolg aufzuweisen, dagegen waren die Schlachtbefunde bei den Kontrollen nur in 29% befriedigend. Es ist also auch in dieser entgegen den mitgeteilten Vorschriften durchgeführten Versuchsreihe ein günstiger Einfluß der Impfung auf die Tuberkuloseverseuchung unverkennbar.

2. Versuche zur Verhütung und Heilung der Tuberkulose des Menschen.

Nachdem ich die Tuberkuloseschutz- und Heilimpfversuche in umfangreichen, jahrelangen Versuchen an den in ähnlicher Weise wie die Kulturvölker durchseuchten Rinderbeständen erprobt und hierbei günstige Erfolge erzielt hatte, ging ich 1908 dazu über, die Tuberkuloseschutz- und Heilimpfungen auch auf den Menschen zu übertragen. Als *Impfstoff* verwendete ich die gleichen bis zur Unschädlichkeit abgeschwächten Menschen- und Rindertuberkelbacillen,

die zu vorstehenden Versuchen benutzt wurden. Wenn auch eine wechselseitige Immunisierung zwischen dem Typus humanus und bovinus erfolgt, so verwendete ich dennoch in den letzten 20 Jahren ausschließlich typengleiche Tuberkelbacillen zur Impfung, also beim Menschen, den wir in erster Linie gegen den Typus humanus günstig beeinflussen wollen, bis zur *Unschädlichkeit abgeschwächt Bakterien vom Typus humanus* („M 44“ bzw. „M“) und beim Rind abgeschwächte Tuberkelbacillen vom Typus bovinus („Antiphymatol“).

Die ersten Impfungen am Menschen wurden, dank der Unterstützung, die ich in der Ärzteschaft fand, zunächst an schwertuberkulösen, hoffnungslosen Patienten vorgenommen. Vorsichtig tastend, wurde, beginnend mit kleinsten Mengen, die beste Dosierung ermittelt und zur praktischen therapeutischen und prophylaktischen Nutzenanwendung übergegangen. Nach dem übereinstimmenden Urteil sämtlicher Ärzte, die mit meinem Impfstoff gearbeitet haben und unter denen ich nur BARTHAUER-Halberstadt, BETTMANN-Leipzig, BRANDES-Bischofsgrün, CREDÉ - Dresden, Hamburger - Graz, HEBEL - Crimmitschau, MAYER-Frankenhausen, NEISSER-Breslau, PLETTNER-Dresden, P. RUPPRECHT-Dresden, ROSTOSKI-Dresden, SCHEDE-Leipzig, WERTHER-Dresden nenne, wird die *Impfung von tuberkuloseerkrankten und -freien Säuglingen, Kindern und Erwachsenen ohne jeden Nachteil vertragen*. Lokal-, Herd- und Allgemeinreaktionen treten bei der Verwendung der therapeutischen Dosen nicht auf; das subjektive Befinden wird nicht nachteilig beeinflusst; irgendwelche Verschlimmerungen (Progagation, Zerfall, Bluthusten, Blutharnen) wurden im Anschluß an die Injektionen nicht beobachtet. Unter anderem schreibt BETTMANN¹: „Seit einiger Zeit benutzen wir einen von Prof. KLIMMER hergestellten Tuberkuloseimpfstoff, von dem wir bei vorsichtiger Beurteilung sagen können, daß er nie von Nachteil für die Kranken gewesen ist. Während der Behandlungszeit mit dem Impfstoff war meist eine Besserung zu beobachten. Die Resultate sind besonders aus dem Grunde so schwer eindeutig zu erfassen, weil wir auf andere unterstützende therapeutische Maßnahmen nicht ganz verzichteten.“

Werden die therapeutischen Dosen entgegen der Vorschrift überschritten, so werden spezifische Reaktionen in Form von Herd- und Allgemeinreaktionen (Fieber) und Lokalreaktionen (erbsengroßen, sich allmählich zurückbildenden Abscessen) beobachtet.

Zur Behandlung gelangten Tuberkulosefälle der Haut und Schleimhäute (Lupus und Scrofuloderma), der Lunge, des Darmes, der Nieren, Blase, Prostata, Knochen und Gelenke. Die Erfolge waren nach den brieflichen Mitteilungen der behandelnden Ärzte im allgemeinen befriedigend. So schreibt unter anderem CREDÉ: „Ich habe den bestimmten Eindruck, daß der Krankheitsprozeß sich verlangsamt und das Allgemeinbefinden sich gleichzeitig gehoben hat. Bei einem andern, ebenfalls ganz hoffnungslos angesehenen Kranken ist ein auffallender Stillstand eingetreten und scheint sich eine langsame Rekonvaleszenz einzuleiten. Der kleine K. hält sich auffallenderweise ganz leidlich, daß er sich überhaupt gehalten hat und relativ so gut befindet, glaube ich entschieden auf Ihren Tuberkuloseimpfstoff schieben zu müssen“.

In der Literatur liegen bisher einige Mitteilungen vor. Unter anderem berichtet PLETTNER, daß von 46 Patienten mit chirurgischer Tuberkulose (1 Fall

¹ BETTMANN: Münch. med. Wschr. 1928.

von Lupus, 3 Fälle von Scrofuloderma, 13 Knochen-, 17 Gelenk-, 1 Muskel-, 9 Drüsen- und 2 Bauchfelltuberkulosen) die neben örtlicher Behandlung sämtlich mit dem Tuberkuloseimpfstoff nach KLIMMER geimpft wurden, 35 = 76% als geheilt und 3 = 6,5% ungeheilt entlassen wurden und 8 = 17,5% sich noch in Behandlung befinden.

BRANDES kommt auf Grund von etwa 100 behandelten Fällen von Lungentuberkulose zu dem Urteil, daß der Tuberkuloseimpfstoff eine günstige Wirkung auf den Heilprozeß bei der Lungentuberkulose ausübt. „In gewissen Fällen“, schreibt BRANDES weiter, „war die Wirkung eklatant. Es sind dies Fälle, die wochenlang vor Beginn der Spritzkur hier genau beobachtet waren, bei denen durch hygienisch-diätetische Heilstättenbehandlung nicht der geringste Erfolg erzielt war, die dann nach Einleitung der Spritzkur mit dem KLIMMERSchen Impfstoff nicht nur sichtlich aufblühten, sondern bei denen auch die objektiven Krankheitserscheinungen zurückgingen und zum Teil auch verschwanden, bei denen bei der Entlassung die früher stets vorhandenen Tuberkelbacillen nicht mehr nachweisbar waren, so daß die anfangs als verzweifelt erscheinenden Fälle doch noch mit gutem Erfolg entlassen werden konnten“.

In ausführlicher Weise berichtet KÖPPE über seine Erfahrungen mit der Impfung bei Knochen- und Gelenktuberkulosen. Sein Material besteht zum größten Teil aus Patienten, die jahrelang im Heim und auch nach ihrer Entlassung in dauernder Beobachtung verblieben. Die Behandlung ist infolge jahrzehntelanger Erfahrung des Personals in allen Einzelheiten so stetig und sicher, daß Zufälligkeiten nur eine geringe Rolle spielen können. Es sind also hier Bedingungen für eine kritische Wertung einer Behandlungsmethode außergewöhnlich günstig. Auch KÖPPE hebt die Ungefährlichkeit der Impfungen hervor. Sämtliche Fälle sind nach der Impfung besser geworden. Es wurden 18 Kinder geimpft. Bei 16 ist die Besserung nicht nur nach, sondern auch infolge der Impfung eingetreten. Unter diesen sind 10 Fälle, bei denen die Impfung die entscheidende Wendung herbeigeführt hat. 2 Fälle sind für die Beurteilung nicht zu verwerfen. KÖPPE teilt über die mit der Impfung behandelten Fälle die genauen Krankengeschichten mit. Dank des Entgegenkommens des Herrn Dr. KÖPPE ist es mir schon vor der Veröffentlichung ermöglicht worden, auf seine Erfahrungen Bezug nehmen zu können.

Wenn auch das bisher vorliegende Material über die Impfung mit meinem Tuberkuloseimpfstoff ein endgültiges Urteil noch nicht zuläßt, so geht doch schon aus den bisherigen Erfahrungen hervor, daß die prophylaktischen und therapeutischen Impfungen unschädlich sind und daß sie nützlich zu leisten vermögen.

Mein für Menschen bestimmter *Tuberkuloseimpfstoff* „M 44“ wird in 3 Konzentrationen: schwach (A), mittel (B) und stark (C) hergestellt. Die Konzentrationen verhalten sich wie 1:10:100.

Solange, als der behandelnde Arzt noch keine eigenen Erfahrungen über den Impfstoff „M 44“ hat, empfiehlt es sich, die Impfbehandlung mit der Konzentration „A“ zu beginnen. Die Menge der Konzentration „A“ richtet sich nach dem Alter und dem Kräftezustand des Patienten, dem Sitz und der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und beträgt 0,2—1 ccm. Die Impfung erfolgt subcutan.

Die Wirkung der Impfung ist genau zu verfolgen (Herd-, Lokal- und Allgemeinreaktion, subjektives Befinden usw.). Im allgemeinen wird die Impfung in nicht kürzeren Intervallen als einem Monat einmal oder zweimal und in hartnäckigen Fällen selbst einige Male zu wiederholen sein. Ist eine Umstimmung des Organismus zu beobachten, so gibt man ihm Zeit und setzt die Impfungen aus. Es kommt nicht darauf an, möglichst viele Impfungen durchzuführen, sondern die Wirkung der Impfung vor der Wiederholung voll abklingen zu lassen. Die Konzentration und die Menge des Impfstoffes bei der Wiederholung der Impfung ist dem im Anschluß an die vorausgegangene Impfung erhobenen Befund anzupassen. Es kommt auch nicht darauf an, möglichst hohe Dosen zu injizieren; vielfach werden mit kleinen Mengen schwacher Konzentrationen ebenso gute und selbst bessere Wirkungen erzielt als mit großen Dosen. Oberster Grundsatz muß auch hier sein, nicht zu schaden. Erweist sich aber die zuerst gewählte Dosierung als zu schwach, so wird man sie bei den nachfolgenden Impfungen vorsichtig steigern, gegebenenfalls bis auf 1 ccm „B“. Darüber hinaus bis „C“ zu gehen, liegt im allgemeinen keine Veranlassung vor. Wohl bei keiner anderen Behandlungsart hat die Kunst der Individualisierung eine so große Bedeutung wie bei der spezifischen Behandlung der Tuberkulose. Die Impfung ist durch die sonst übliche unspezifische Tuberkulose-therapie zu unterstützen.

Die Impfung mit M 44 eignet sich sowohl zur Prophylaxe als auch Therapie der Tuberkulose.

Die *Schutzimpfung* ist bei Neugeborenen und Kleinkindern in tuberkulöser Umgebung sowie von Erwachsenen in tuberkulosegefährdeten Berufen angezeigt.

Die *Heilbehandlung* mit M 44 hat bei den an Tuberkulose erkrankten tunlichst frühzeitig zu beginnen.

Von den *Lungentuberkulosen* eignen sich zur Impfbehandlung vorwiegend chronische cirrhotische Formen. Bei destruierenden Prozessen ist die erkrankte Lunge mehrere Monate zuvor ruhig zu stellen. Kontraindiziert sind sehr geschwächte Fälle, ausgedehnte kavernöse Phthisen und akut verlaufende exsudative, besonders zur Verkäsung und Kavernenbildung führende Formen einschließlich des Frühinfiltrates, beginnende Miliartuberkulose, desgleichen beginnende Meningitis.

Bei zur Operation kommenden chirurgischen Tuberkulosen ist die Impfung frühestens 1 Monat nach der Operation vorzunehmen.

Leipzig, den 1. Juni 1933.

Literatur.

- ABEL, R.: Gutachten. Z. Tbk. **64**, 181 (1932).
 ADVORT: Über Tuberkuloseimmunität. Tuberculosis (Berl.) **7**, Nr 10 (1908).
 ALESKA: Schutz gegen die Tuberkulose. Bull. internat. Epizooties **6**, No 1 (1932).
 AMELUNG, W.: Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1919**, 1321.
 ANDERSON, R. J. (1): A study of the phosphatide fraction of tubercle bacilli. J. of biol. Chem. **74**, 537 (1927).
 — (2): The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. III. Concerning phtioic acid. Preparation and properties of phtioic acid. J. of biol. Chem. **83**, 169 (1929).
 — (3): The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. VII. Analysis of the soft wax from tubercle bacilli. J. amer. chem. Soc. **85**, 327 (1929).
 — (4): The separation of lipid fractions from tubercle bacilli. J. of biol. Chem. **74**, Nr 3, 525—535 (1927).

- ANDERSON R. (5): The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. XIV. The occurrence of inosite in the phosphatide from human tubercle bacilli. *J. amer. chem. Soc.* **52**, 1607 (1930).
- and ERWIN CHARGAFF (1): The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. VI. Concerning tuberculostearic acid and phthioic acid from the acetone-soluble fat. *J. of biol. Chem.* **82**, 77 (1929).
- — (2): Über die Zusammensetzung des gesamten extrahierbaren Fettes der Tuberkelbakterien. XVI. Abhandlung über die Lipoide der Tuberkelbakterien. *Hoppe-Seylers Z.* **191**, 157 (1930).
- and E. GILMAN ROBERTS: The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. XI. The phosphatide fraction of the avian tubercle bacilli. *J. of biol. Chem.* **85**, 519 (1930).
- and A. G. RENFREW: The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. XVI. The occurrence of mannose in the phosphatide from human tubercle bacilli. *J. amer. chem. Soc.* **52**, 1252 (1930).
- ARIMA, O. R.: Das Tuberkulosemittel AO. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, 78 (1931).
- ARIMA, R., K. AOYAMA u. J. OHNAWA (1): Über ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Untersuchungen über seine Tierpathogenität. *Z. Tbk.* **41**, 165 (1925).
- — — (2): Über ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Erzeugung von Tuberkuloseschutzzimmunität bei Meerschweinchen. *Z. Tbk.* **42**, 275 (1925).
- — — (3): Über ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Erzeugung von Tuberkuloseimmunität bei Kaninchen. *Z. Tbk.* **43**, 112, 201, 307 (1925).
- ARLOING, FERNAND: Sur la cuti-réaction à la tuberculine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **62**, No 27 (1907).
- ARLOING, S. (1): Vaccination contre la tuberculose bovine. 8. internat. tierärztl. Congr. Budapest, Bd. 3, S. 101. 1905.
- (2): Vaccination contre la tuberculose bovine. Congr. internat. Tbc. Paris, Tome 1, p. 216. 1905.
- (3): Production expérimentale de variétés transmissibles du bacille de la tuberculose et de vaccins anti-tuberculeux. *C. r. Acad. Sci. Paris* **142**, 1395, 18. Juni 1906.
- (4): Vaccination antituberculeuse sur le boeuf. Ber. 9. internat. tierärztl. Congr. im Haag 1909.
- et STAZZI: Sur l'indication des voies digestives pour la recherche de l'immunisation des très jeunes ruminants. *C. r. Acad. Sci. Paris* **142**, 1487 (1906).
- ARONSON: Zur Biologie der Tuberkelbacillen. *Berl. klin. Wschr.* **1910**, Nr 35.
- ASCOLI, A. (1): Sul fenomeno dell'anacóresi. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **43**, H. 6 (1929).
- (2): Tuberculose (Impfung). Ber. 11. internat. tierärztl. Congr. London 1930.
- ASKENASY: Diskussionsbemerkung. Ber. Sitzg landw. Kreisverein Liegnitz, 15. März 1911.
- BAIL (1): Der akute Tod der Meerschweinchen an Tuberculose. *Wien. klin. Wschr.* **1905**, Nr 9.
- (2): Über das Aggressin des Tuberkelbacillus. *Wien. klin. Wschr.* **1905**, Nr 18.
- (3): Über Giftwirkung von Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen. *Wien. klin. Wschr.* **1905**, Nr 46.
- (4): Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. *Wien. klin. Wschr.* **1904**.
- BALDWIN: Studies on the blood-serum of cows immunized against tuberculosis. *Arch. int. Med.* **13** (1914).
- BALDWIN, E. R.: Study a Prev. Tuberculosis. *Trans. Nat. Assoc.* **1911**, 352.
- Züchtung eines Tuberkelbacillenstammes (Typus humanus) während eines Zeitraumes von 41 Jahren. Ein Beitrag zur Geschichte der Virulenzfrage. *Z. Tbk.* **64**, 42 (1932).
- and GARDNER: Reinfection in Tuberculosis. *Amer. Rev. Tbc.* **5**, 429 (1921).
- PETROFF, LEROY and GARDNER: Tuberculosis. Washington 1927.
- TURDEAU and KINGHORN: *J. med. Res.* **12**, 169; *Arch. int. Med.* **13**.
- BALLIN: Diskussionsbemerkung. *Beitr. Klin. Tbk.* **62**, 167.
- BARTEL, J.: Über Immunisierungsversuche gegen Tuberculose. *Wien. klin. Wschr.* **1909**, Nr 4.
- u. R. HARTL: Über Immunisierungsversuche gegen Perlsucht. *Zbl. Bakter. I Orig.* **48**, 667 (1909).
- u. W. NEUMANN (1): Das Verhalten der Tuberkelbacillen in „indifferenten“ Flüssigkeiten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **47**, 401, 572 (1908).

- BÄRTEL, J. u. W. NEUMÄNN (2): Über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **48**, 657 (1909).
- — u. LEIMSNER: Zur Frage der Einwirkung von Organen auf den Tuberkelbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **56**, 126 (1910).
- BARTHAUER: Zit. nach KLIMMER. Tierärztl. Arch. B **1923**, H. 19/20.
- BAUMGARTEN, P.: (1) Über das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. **1904**, Nr 35.
- (2): Arbeiten auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen. Zbl. Bakter. **15**, 367 (1894).
- (3): Über Immunisierung gegen Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. **1905**, Nr 3.
- (4): Über Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. **1904**, Nr 43.
- (5): Neue Versuche über die aktive und passive Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Verh. dtsch. path. Ges. Stuttgart **1906**.
- u. DIBBELT (1): Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **5**, 208 (1906).
- — (2): Über Immunisierung gegen Tuberkulose. Experimentelle Untersuchungen. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **6**, 52 (1908).
- — u. DOLD: Über die Immunisierung gegen Tuberkulose. Experimentelle Untersuchungen. IV. Bericht. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **7**, 397 (1910).
- u. C. HEGLER: Über Immunisierung gegen Tuberkulose. Arb. path.-Anat. Inst. Tübingen **5**, H. 2; Berl. klin. Wschr. **1905**, Nr 3.
- u. A. KAPPIS: Über Immunisierung gegen Tuberkulose. Experimentelle Untersuchungen. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **5**, 355 (1906).
- BEHRING, E. v. (1): Tuberkuloseentstehung, Tuberkulosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beitr. exper. Ther. **1904**, H. 8
- (2): Behring-Werk-Mitteilungen, H. 2, S. 48.
- (3): Die Serumtherapie in der Heilkunde und Heilkunst. NOBEL-Vorlesung. Nordisk med. Ark. (schwed.) **1902**.
- (4): Die Jennerisation als Mittel zur Bekämpfung der Rindertuberkulose in der landwirtschaftlichen Praxis. Z. Tiermed. **6**, 321 (1902).
- (5): Tuberkulosebekämpfung. Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 11.
- (6): Beitrag zur Frage der Rindertuberkulose-Immunisierung. Beitr. exper. Ther. **1905**.
- (7): Diphtherieserum, Tetanusserum, Bovovaccin, Tulase. Behring-Werk-Mitteilungen, H. 1.
- (8): Über wissenschaftliche Vorurteile insbesondere in Tuberkulosesachen. Behring-Werk-Mitteilungen, H. 1.
- (9): Über prinzipiell verschiedene Immunisierungsmethoden für die Diphtherie und Tuberkulose. Behring-Werk-Mitteilungen, H. 1.
- RÖMER u. RUPPEL: Tuberkulose. Beitr. exper. Ther. **1902**, H. 5.
- BELLER, K. u. G. GAGGERMEIER: Prüfung verschiedener Schutzimpfungsverfahren gegen die Tuberkulose des Geflügels. Münch. tierärztl. Wschr. **1933**, Nr 1/2.
- BERGER, ERWIN: Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose. Erg. Hyg. **12**, 42 (1931).
- BESANÇON et DE SERBONNES: Superinfection tuberculeuse experimentale du cobaye. Ann. Méd. **1**, 129 (1914).
- BESSAU, G. (1): Moderne Tuberkuloseprobleme. Münch. med. Wschr. **1922**, 371.
- (2): Über die Hervorrufung der lokalen Tuberkulinempfindlichkeit. Berl. klin. Wschr. **1916**, 801.
- (3): Immunbiologie der Tuberkulose. I. Teil. Tuberkulinempfindlichkeit und spezifischer Tuberkuloseschutz, Berl. klin. Wschr. 1925. S. 337.
- (4): Moderne Tuberkuloseprobleme. Ärztl. Ver. Marburg. Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 10.
- BETTMANN, ERNST: Die orthopädische Behandlung von Skelettuberkulosen. Münch. med. Wschr. **1928**, 893.
- BIELING u. SCHWARZ: Über Immunitätsphänomene bei experimenteller Tuberkulose. Verh. dtsch. path. Ges. 25. Tagg, 3.—5. April 1930. Jena: Gustav Fischer 1930.
- BISCEGLIE, V.: Tuberkuloseschutzimpfung. II. Versuche über Tuberkuloseschutzimpfung mit lebenden durch Radiumbehandlung abgeschwächten KOCH-Bacillen. Z. Immun.-forsch. **49**, 272 (1926).

- BOCHALLI: Grippe und Tuberkulose. Münch. med. Wschr. **1919**, 330.
- BOECKER, E.: Über die Hervorrufung von lokaler Tuberkulinüberempfindlichkeit bei nicht-tuberkulösen Meerschweinchen vermittels parenteraler Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Z. Hyg. **101**, 1 (1923).
- u. JIRO NAKAYAMA: Über die Hervorrufung von lokaler Tuberkulinempfindlichkeit bei gesunden Meerschweinchen vermittels subcutaner Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Z. Hyg. **101**, 11.
- BOHART, R. M.: A study of sensitization in experimental tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **21**, 383 (1930).
- BÖHME, W. (1): Beitrag zur Virulenzfrage des KOCH-Bacillus und Folgerung hieraus für die experimentelle Tuberkulose. Z. Tbk. **48**, 383 (1927).
- (2): Haut- und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wschr. **1922**, 306.
- (3): Problematische Gedanken zur PONNDORF-Hautimpfung. Beitr. Klin. Tbk. **53**, 410 (1922).
- (4): Ausgedehnte Achseldrüsenverkäsung im Gefolge einer PONNDORF-Impfung. Deutsch. med. Wschr. **1923**, 1468.
- BONGERT: Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. Dresden **1907 II**, 2. Hälfte, 559.
- BOQUET et NÈGRE (1): Sur la propriété antigène in vivo des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 581 (1922).
- — (2): Sur la sensibilité tuberculique comparée des lapins inoculés avec des bacilles tuberculeux morts ou avec des bacilles tuberculeux avirulents. C. r. Soc. Biol. Paris **89**, No 33, 1025 (1923).
- — (3): Sur la production du phénomène de KOCH. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 335 (1924).
- — (4): Sur la hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de KOCH dans la tuberculose expérimentale. Ann. Inst. Pasteur **40**, 11 (1926).
- BORDET, JULES: Die Beziehung zwischen Allergie und Immunität. 8. Tagg internat. Ver.igg gegen Tuberkulose im Haag u. Amsterdam. Zbl. Tbk.forsch. **37**, 704 (1932).
- BORREL: Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. Ann. Inst. Pasteur **34**, 105 (1920).
- BOEZ et COULON: Étude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur **37**, 1012 (1923).
- BRACHMANN, D. S.: Immunisation against tuberculosis by the LANGER vaccine. Amer. Rev. Tbc. **22**, 226 (1930).
- BRANCH, ARNOLD and F. R. CUFF: Tuberculosis. I. Allergic, anaphylactic and immune reactions in guinea-pigs following inoculation with heat-killed tubercle bacilli. J. inf. Dis. **47**, 151 (1930).
- BROLL, R.: Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose. Berl. tierärztl. Wschr. **1910**, 916.
- BROWN, L., F. H. HEISE and S. A. PETROFF: Tuberculosis by the use of graduated repeated doses of living tubercle bacilli. J. med. Res. **30**, 475 (1914).
- BRUDNICKI, E.: Über das zeitliche Auftreten der Immunitätserscheinungen bei experimenteller Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 579 (1932).
- BRUSCHETTINI, A.: Immunität und Therapie der Tuberkulose. Z. Bakter. I Orig. **66**, 531 (1912).
- BRUYANT, L.: Effets des inoculations de doses faibles et répétées de bacilles tuberculeux chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **71**, 143 (1911).
- BUISSON: Les îles Marquises et les marquisiens, géographie médicale. Ann. Hyg. et Méd. colon. **6**, 535 (1903).
- BURNET: La prétendue destruction des bacilles de KOCH dans le péritoine des animaux tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur **20**, 119 (1915).
- BUSCHMANN, HERBERT: Beiträge zur Tuberkuloseschutzimpfung. Arch. Kinderheilk. **96**, 147 (1932).
- BUSHNELL: A study in the epidemiology of tuberculosis. New York: W. Wood 1922.
- CALMETTE, A. (1): L'infection tuberculeuse et l'immunisation contre la tuberculose par les voies digestives. Extrait de la Revue scientifique, 31. Okt. 1908.
- (2): Zit. nach S. A. PETROFF: Gegen die Tuberkuloseschutzimpfung. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 167 (1931).
- (3): La prémunition ou vaccination préventive des nouveau-nés. Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr 1.

- CALMETTE, A. (4): La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG. Paris: Masson & Co. 1927. (Dasselbst ausführliche Literatur.)
- (5): L'infection bacillaire et la tuberculose. Paris 1928.
- (6): Über die Schutzimpfung der Neugeborenen gegen Tuberkulose durch den BCG (CALMETTE-GUÉRIN). Z. Tbk. **50**, 38 (1928).
- (7): Tuberkulinallergie und Tuberkuloseimmunität. Z. Tbk. **53**, 193 (1929).
- et BRETON: Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye (Infection et essais de vaccination par la voie digestive). Ann. Inst. Pasteur **21**, 401 (1907).
- et GUÉRIN: Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur **22**, 689 (1908).
- — NEGRÈ et BOQUET: Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. Ann. Inst. Pasteur **1921**, **1924**, **1926**, **1927**. ■ ■
- u. W. SCHÄFER: Über Tuberkuloseschutzimpfungen. Erg. Immun.forsch. **9**, 54 (1928).
- CELLA, F. A. DELLA: Über das Verhalten tuberkulöser Tiere gegen die subcutane Infektion mit Tuberkelbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **36**, 12 (1904).
- CHARGAFF, ERWIN: Über den gegenwärtigen Stand der chemischen Erforschung des Tuberkelbacillus. Naturwiss. **19**, 202 (1931).
- COHN, A. u. W. A. COLLIER: Der Einfluß der Trypanosomen- und Tuberkuloseinfektion auf die Malignitätsdisposition des Kaninchenkrebses. Z. Krebsforsch. **38**, 296 (1933).
- Commission, *Rapports de la*, Chargée par M. le ministre de l'agriculture d'apprécier la valeur pratique de la méthode employée par M. le docteur HEYMANS pour la vaccination antituberculeuse des bovins. Ann. Méd. vét. **1912**, 412.
- COURMONT et LESIEUR: Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. Soc. de Biol., 25. Mai 1908.
- CREISCHER, L.: Grippe und Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 323.
- CRÉTEUR, L.: Sur les resultats des retuberculinations dans le syndicat contre la tuberculose bovine de Lemberge. Arch. internat. Pharmacodynamie **24**, 117 (1914).
- DAMMANN (1): Versuche der Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose nach dem v. BEHRING'schen Verfahren. Arch. Tierheilk. **34**, 345 (1908).
- (2): Versuche der Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose nach dem v. BEHRING'schen Verfahren. Arch. Tierheilk. **38**, H. 1 u. 2 (1911).
- (3): Verh. **34**. u. **35**. Plenarverslg dtsch. Landwirtschaftsrates **1906** u. **1907**.
- DARANYI, J. v.: Allergie und Immunität. Zbl. Tbk.forsch. **37**, H. 9 u. 10 (1932).
- DAREMBERG (1): Notes sur la tuberculose expérimentale. Paris: Masson 1887.
- (2): Bull. Acad. Méd. Paris **22**, 391 (1889).
- DEICH, BR. (1): Zur Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 433.
- (2): Das freiwillige Tuberkulosestillungsverfahren im Freistaat Sachsen. Auszug aus vet.-med. Diss. Leipzig 1923.
- DETRE-DEUTSCH, L.: Superinfektion und Primäraffekt. Wien. klin. Wschr. **1904**, 764.
- DEUSCH, GUSTAV: Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1919**, 464.
- DEYCKE: Epidemiologische Beobachtungen über das Auftreten der Tuberkulose in der Türkei. Beitr. Klin. Tbk. **4**, Suppl.-Bd., 60.
- u. MUCH (1): Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Münch. med. Wschr. **1909**, 1985.
- — (2): Das Problem der Immunisierung gegen Tuberkulose im Meerschweinchenversuch. Beitr. Klin. Tbk. **15**, 277 (1910).
- — (3): Einiges über Tuberkulin und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wschr. **60**, 119, 190 (1913).
- — (4): Untersuchungen über endobacilläre Eiweißkörper. Med. Klin. **1908**, 40.
- DOERR, R.: Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 1, S. 934.
- DOLD, H. (1): Experimenteller Beitrag zur Frage der Schutzimpfung gegen Tuberkulose mittels toten Tuberkelbacillenmaterials. Klin. Wschr. **1925**, 1763.
- (2): Zur Frage der Tuberkuloseschutzimpfung mit toten Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 53, 12.
- (3): Über die Giftigkeit von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums. Z. Immun.forsch. **10**, 53 (1911).
- (4): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Reinfektion bei geheilter Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **67**, 524 (1927).

- DONNA, DI: Untersuchungen über die Immunisierung mit durch Sonnenlicht abgetöteten Tuberkelbacillen. *Zbl. Bakter.* **1906**, 642, 771.
- DORN, ERWIN: Grippe und Lungentuberkulose. *Z. Tbk.* **31**, 257 (1920).
- DREYER: Some new principles in bacterial immunity, their experimental foundation and their application to the treatment of refractory infections. *Brit. J. exper. Path.* **4**, 146 (1923).
- EBER, A. (1): Wie bewährt sich die Tuberkuloseschutz- und Heilimpfung der Rinder nach Prof. Dr. HEYMANS-GENT in der Praxis. *Z. Inf.krkh. Haustiere* **17**, H. 1/2 u. 3 (1915).
- (2): Die Impfung gegen Tuberkulose. *Ber. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag* **1909**.
- (3): Wie verhalten sich die nach dem v. BEHRING'schen Tuberkuloseschutzimpfverfahren immunisierten Rinder gegenüber einer wiederholten verstärkten natürlichen Infektion, und wie bewährt sich das Schutzimpfungsverfahren bei der praktischen Bekämpfung der Rindertuberkulose? *Zbl. Bakter. I Orig.* **44** (1907).
- (4): Weitere Beobachtungen über Anwendung des v. BEHRING'schen Tuberkuloseschutzimpfungsverfahrens in der Praxis, nebst einem Nachtrag über Taurumanimpfung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **52**, 389 (1909).
- (5): *Berl. tierärztl. Wschr.* **1909**, Nr 29.
- (6): *Zbl. Bakter. I Ref.* **44**, Nr 13/14.
- EDELMANN (1): Staatliche Versuche über Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1909, Anhang 2 u. für das Jahr 1910.
- (2): *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1910**, Nr 44.
- ENGDAHL: *Tierärztl. Rdsch.* **1908**, Nr 41.
- FÄUSTLE, H.: Tuberkulose-Bekämpfung. *Münch. tierärztl. Wschr.* **1918**, Nr 14.
- FEDDERS, G.: Tuberkulinempfindlichkeit bei Kindern und Vaccinierung mit LANGER'schem Impfstoff Nr. 147. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1659.
- FEISTMANTEL: Die Tuberkulinreaktion. *Zbl. Bakter. I Orig.* **36**, 282, 406 (1904).
- FERNBACH, H. (1): Zur Frage der tuberkulösen Hautallergie nach intracutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1983.
- (2): Über die Erzeugung von Tuberkulin-Lokalempfindlichkeit auf Grund von Versuchen am Meerschweinchen und Menschen. II. Die Nachprüfungen mit LANGER'schem Impfstoff Nr. 147. *Beitr. Klin. Tbk.* **64**.
- FINZI, G.: Les divers bacilles tuberculeux, considérés comme antigènes à l'égard de sérums riches en anticorps antituberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **68**, 704.
- FISCHL, D. F.: Experimenteller Beitrag zu den Entstehungsbedingungen der tuberkulösen Allergie. *Arch. f. Dermat.* **148**, 402 (1925).
- FONTES: Über eine in den tuberkulösen Lymphdrüsen vorhandene tuberkulosebacillen-abtötende Substanz. *Zbl. Bakter. I Orig.* **50**, 78 (1909).
- FRASER, JOHN and J. P. MCGOWAN: Preliminary note on a method of vaccinal treatment of surgical tuberculosis. *Lancet* **1912**, 508.
- GAKA, M. et E. FALCHETTI: Bacille tuberculeux avirulent et tétanos. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 692 (1931).
- GERLACH, F.: Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit BCG nach CALMETTE. *Erg. Hyg.* **11**, 775 (1930).
- GLÖCKNER, E.: (1) Beitrag zur Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder mit dem KLIMMER'schen nichtinfektiösen Impfstoff. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1909**, Nr 16.
- (2): *Tierärztl. Rdsch.* **1908**, 419.
- GRANCHER et LEDOUX-LEBARD: Études sur la tuberculose expérimentale du lapin. *Arch. méd. expér. et Anat. path.* **1891**, No 2.
- et MARTIN: Tuberculose expérimentale sur un mode de traitement et de vaccination. *Semaine méd.* **1890**, No 37.
- GRASSET, E.: L'antigène (diaplyte) de DREYER en médecine expérimentale. *Revue de la Tbk.* **6**, 355 (1925).
- GRIFFITH, ST. (1): *J. State Med.* **30**, Nr 4 (1922).
- (2): The types of tubercle bacilli occurring in the sputum of phthisical persons. *J. of Path.* **33**, 1145 (1930).
- (3): Cultivation of the Tubercle Bacillus. *A Syst. of Bacter.* London **5**, 161 (1930).
- GUGGENHEIM, R.: Über Influenza bei Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **44**, 237 (1920).

- GUILLERY: Über die Tuberkelbacillengifte von ANDERSON und ihre experimentelle Verwendung am Auge. Kl. Mbl. Augenheilk. 88, 699 (1932).
- HAGEMANN, O. (1): Mitt. Verslg. dtsch. Naturforsch. Dresden 1907, Sekt. prakt. Tierheilk.
 — (2): Der augenblickliche Stand der Tuberkuloseschutzimpfung. Dtsch. landw. Tierzucht 1910, 61.
 — (3): Süddtsch. landw. Tierzucht 5, 130.
- HAHN, M.: Gutachten im Lübecker Prozeß. Z. Tbk. 64, 164 (1932).
- HAMBURGER, F. (1): Über Tuberkuloseimmunität. Beitr. Klin. Tbk. 12.
 — (2): Die pathologische Bedeutung der Tuberkulinreaktion. Wien. klin. Wschr. 1908, 29.
 — (3): Zit. nach KLIMMER: Schweiz. Arch. Tierheilk. 1910, H. 6.
- HAMBURGER u. TOJOFOKU: Über Immunität tuberkulöser Tiere gegen tuberkulöse Inhalationsinfektion. Beitr. Klin. Tbk. 18, 163 (1911).
- HAUPT, H. (1): Beitrag zur Schutz- und Heilimpfung gegen die Tuberkulose der Meerschweinchen und Kaninchen. Z. Tbk. 22, 209, 363, 463 (1914).
 — (2): Rindertuberkulosebekämpfungsverfahren. Tierärztl. Rdsch. 1914, Nr 42 u. 43.
 — (3): Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern. Erg. Hyg. 4, 397 (1920).
 — (4): Das KLIMMERSche Tuberkulosebekämpfungsverfahren. Norddtsch. landw. Z. 1920, 535.
 — (5): Die Bekämpfung der Rindertuberkulose mit Hilfe abgeschwächter Tuberkelbacillen. Z. Tbk. 33, 157.
 — (6): Bemerkungen zu „Tuberkulosebekämpfung nach v. OSTERTAG oder Impfverfahren nach KLIMMER?“ von Dr. TANTZ. Landw. Wschr. Prov. Sachsen 1921, Nr 23.
 — (7): Die Verbreitung der Haustiertuberkulose im deutschen Reich und ihre Bekämpfung. Z. Tbk. 47, 130 (1927).
 — (8): Das KLIMMERSche Tuberkulosebekämpfungsverfahren. Mecklenb. landw. Z. 1920, 535.
 — (9): Praktische Schutzimpfverfahren gegen die Tuberkulose in der Veterinärmedizin. Zbl. Tbk.forsch. 31, 529.
- HAUPTMANN, EMIL (1): Antiphymatol-KLIMMER und KLIMMERSches Tuberkulose-Tilgungsverfahren. Tierärztl. Zbl. 1910, Nr 34/35.
 — (2): Prof. Dr. KLIMMER-Verfahren zur Bekämpfung der Tuberkulose. Österr. Agrar-Ztg 2, Nr 13/14 (1911).
- HAWTHORN: Le bacille de KOCH en émulsion dans la glycérine. Effets de ces émulsions sur les cobayes. C. r. Soc. Biol. Paris 66, No 8 (1909).
- HAYES, F. W., C. M. HARING and J. TRAUM: Vaccination of swine against tuberculosis with CALMETTE-GUÉRIN culture, BCG. Hilgardia 7, 235 (1932).
- HEELSBERGEN, VAN: Le BCG, peut-il récupérer de la virulence? Rec. Méd. vét. 108, 275 (1932).
- HEIMBECK, J.: Allergie de tuberculose et immunité contre la tuberculose. Expériences avec vaccination BCG. Presse méd. 1932, 528.
- HEINEMANN: Zur Phthisogenese. Beobachtungen an einem „jungfräulichen“ Material. Hamb. med. Überseh. 1, Nr 1 (1914).
- HEINRICH: Zit. nach KLIMMER: Seuchenlehre.
- HENNEFE, IZN. B. I. C. TE: Die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Vet.-med. Inaug.-Diss. Bern 1909.
- HÉRICOURT et RICHET: Quelques nouveaux exemples de vaccination tuberculeuse chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris 46, 152 (1894).
- HEYMANS, J. H. (1): Über Tuberkuloseschutzimpfungen bei Rindern. Wien. klin. Wschr. 1908, Nr 25.
 — (2): La vaccination antituberculeuse. Bull. Acad. Méd. Belg., Sitzg 31. Dez. 1904.
 — (3): La vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Arch. internat. Pharmacodynamie 17, 133 (1907).
 — (4): Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Arch. internat. Pharmacodynamie 18, 179 (1908).
 — (5): Tuberculination et vaccination antituberculeuse du bétail des laitiers de Gand. Arch. internat. Pharmacodynamie 19, 337 (1909).
 — (6): Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés. Arch. internat. Pharmacodynamie 20, 147 (1910).

- HEYMANS, J. H. (7): La vaccination contre la tuberculose chez les bovidés. Ber. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag 1909.
- (8): Sur la vaccination antituberculeuse par bacille morts dans des sacs de roseau. Arch. internat. Pharmacodynamie 22, 243 (1912).
- (9): La tuberculination générale du cheptel bovin national par les syndicats contre la tuberculose bovine comme moyen d'enrayer et de supprimer la tuberculose par le bacille bovin. Bull. Acad. Méd. Belg. 31. Mai 1913.
- HIRAYAMA, T.: Über die Resistenz tuberkulös infizierter Tiere gegen andere nachträgliche Infektionen. I. Einfluß der Infektion mit Tuberkelbacillen auf den Verlauf von Milzbrand. Z. Immun.forsch. 68, 218 (1930). II. Einfluß der experimentellen Tuberkulose auf Streptokokkeninfektion oder auf Diphtherieintoxikation. Z. Immun.forsch. 68, 230 (1930).
- HUTYRA, FR. (1): Schutzimpfungsversuche gegen die Tuberkulose der Rinder nach v. BEHRINGS Methode. Beitr. exper. Ther. H. 9.
- (2): Schutzimpfungen gegen die Tuberkulose der Rinder. Verh. 8. internat. tierärztl. Kongr. Budapest 1, 389.
- (3): Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Tuberculosis (Berl.) 4, 211 (1905).
- (4): Zur Frage der Schutzimpfung von Rindern gegen Tuberkulose. Z. Tiermed. 11, 241 (1907).
- (5): Zur Frage der Schutzimpfung von Rindern gegen Tuberkulose. Z. Tbk. 11 (1907).
- IGERSHEIMER, J.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Bindehauttuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. 69, 226 (1922).
- JAFFÉ u. LÖWENSTEIN: Das histologische Reaktionsbild der tuberkulösen Reinfektion. Beitr. Klin. Tbk. 50, 129.
- JANSCO u. ELFER: Vergleichende Untersuchungen mit den praktisch wichtigeren säurefesten Bacillen. Beitr. Klin. Tbk. 18, 175 (1910).
- JAQUEROD, M.: Allergie und Immunität. Zbl. Tbk.forsch. 37, H. 9/10 (1932).
- JOHNE, A. (1): Zur Bekämpfung der Rindertuberkulose (OSTERTAGSches und KLIMMERSches Verfahren). Dtsch. landw. Presse 1909, Nr 69.
- (2): Tuberkulose-Schutzimpfung der Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe nach Prof. Dr. KLIMMER. Z. Landwirtschaftskammer Herzogtum Braunschweig 1908, Nr 26.
- (3): Tuberkulose-Schutzimpfung der Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe nach Prof. Dr. KLIMMER. Sächs. landw. Z. 1908, Nr 35.
- JÜTERBOCK: Zit. nach KLIMMER: Seuchenlehre.
- KAYSER, C.: Woraus besteht das SPAHLINGERSche Tuberkulosemittel? Z. ärztl. Fortbildg 29, 505 (1932).
- KAISER-PETTERSON, J. E.: Über die Beziehungen zwischen Grippe und Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung zentraler Lungentuberkulose nach Grippe. Münch. med. Wschr. 1919, 1261.
- KEIL: Phymatin und Antiphymatol. Tierärztl. Rdsch. 1922, 173.
- KERN: Immunisierungsversuche gegen die Tuberkulose an Rindern mit v. BEHRINGSchem Bovovaccin. Berl. tierärztl. Wschr. 1908, Nr 578.
- KERSTEN: Die Tuberkulose in Kaiser-Wilhelm-Land (Deutsch-Neuguinea). Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 19, 101 (1915).
- KIEFFER, OTTO: Tuberkulose und Grippe. Beitr. Klin. Tbk. 43, 204 (1920).
- KIRCHNER, O. (1): Weitere Untersuchungen zur Frage nach der Beschaffenheit der Lübecker Impfstoffe. Beitr. Klin. Tbk. 82, 265 (1933).
- (2): Besitzen Tuberkulose- und Nichttuberkulosesera ein baktericides Vermögen gegenüber dem Tuberkelbacillus? Z. Immun.forsch. 74, 56 (1932).
- (3): Zur Frage der Unschädlichkeit des BCG. Z. Tbk. 64, 208 (1932).
- u. H. J. TIEDEMANN: Untersuchungen zur Frage der Pathogenität des BCG. Beitr. Klin. Tbk. 75, 327 (1930).
- KLEINHAUS: Tuberkuloseinfektion und Superinfektion. Bruns' Beitr. 67.
- KLEMPERER (1): Über die Beziehungen der säurefesten zu den echten Tuberkelbacillen. Zbl. klin. Med. 48, 250.
- (2): Experimenteller Beitrag zur Tuberkulose. Zbl. klin. Med. 56, 241 (1905).
- (3): Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion. Beitr. Klin. Tbk. 30, 433 (1914).

- KLIMMER, MARTIN (1): Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. *Z. Tbk.* **12**, 353—383, 487—518 (1908).
- (2): Zur Übertragung der Geflügeltuberkulose auf den Menschen. *Münch. med. Wschr.* **1931**, 1212, 2169.
- (3): Die Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder. *Beitr. Klin. Tbk.* **17**, H. 2, 169—197.
- (4): Seuchenlehre der landwirtschaftlichen Nutztiere, 4. Aufl., S. 281.
- (5): Ein Beitrag zur Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **1910**, H. 6.
- (6): Das Verfahren von v. BEHRING, Rinder gegen Tuberkulose zu immunisieren. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1904**, 517.
- (7): Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1904**, Nr 49.
- (8): Bericht über die im Hygienischen Institut der Kgl. Tierärztlichen Hochschule ausgeführten Tuberkulose-Arbeiten. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1905**, Nr 27.
- (9): Bemerkungen zu dem Artikel TITZES über Antiphymatol und Phymatin. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1913**, Nr 28.
- (10): Die Rindertuberkulose, ihre Beziehungen zur Menschentuberkulose und ihre Bekämpfung. Vortrag gehalten in der Ges. Natur- u. Heilk. Dresden, 14. Jan. **1905**. *Münch. med. Wschr.* **1905**, Nr 32.
- (11): Demonstration der Organe von 2 Kälbern, welche gegen Tuberkulose immunisiert und hierauf mit virulenten Rindertuberkelbacillen intravenös infiziert worden sind. *Sitzg Ges. Natur- u. Heilk. Dresden*, 27. Okt. 1906. *Münch. med. Wschr.* **1907**, Nr 3.
- (12): Tuberkulose-Arbeiten. Bericht über die Kgl. Tierärztliche Hochschule zu Dresden auf das Jahr **1906**.
- (13): Bericht über Tuberkulose-Arbeiten. Bericht über die Kgl. Tierärztliche Hochschule zu Dresden über das Jahr **1907**.
- (14): Das Dresdener Tuberkulose-Schutzimpfverfahren für Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1908**, Nr 14.
- (15): Tuberkulosebekämpfung unter unseren Haustieren. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **17**, Nr 1 (1909).
- (16): Die Impfung gegen die Tuberkulose der Rinder. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag 1909, S. 104.
- (17): Tuberkuloseschutzimpfung der Rinder mit nichtinfektiösen Impfstoffen. *Zbl. Bakter. I Ref.* **43**, 12 (1909).
- (18): Tuberkulosebekämpfung. *Handbuch der Serumtherapie und Serumdiagnostik in der Veterinärmedizin*, herausgeg. von KLIMMER u. WOLFF-EISNER, S. 124—171. Leipzig 1911.
- (19): Zur Richtigstellung einiger Bemerkungen des Prof. Dr. EBER über das Dresdener Tuberkulose-Schutzimpfverfahren für Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1909**, Nr 31.
- (20): Et Bidrag til Kvaegtuberkulosens Bekaempelse. *Mskr. Dyrlaeger* **22** (1910).
- (21): Das Dresdener Verfahren, Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe gegen die Tuberkulose zu immunisieren. *Z. Tiermed.* **12**, 81—169 (1908).
- (22): Eine Erwiderung auf Exz. v. BEHRINGs Angriffe. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1905**, Nr 8.
- (23): Über das Dresdener Tuberkuloseschutzimpfverfahren. Vortrag Verslg dtsch. Naturforsch. Dresden **1907**.
- (24): Die Schutzimpfung der Rinder gegen Tuberkulose mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. Vortrag 14. internat. Kongr. Hyg. u. Demographie Berlin **1907**, I. Sektion.
- (25): Die Tuberkulose der Tiere. *Handbuch der Tuberkulose*, herausgeg. von BRAUER, SCHRÖDER u. BLUMENFELD, 3. Aufl., Bd. 4, S. 286—400. 1923.
- (26): Die Rindertuberkulose und ihre Bekämpfung. Vortrag. Jahresbericht der Ökonomischen Gesellschaft im Königreich Sachsen über das Jahr 1909.
- (27): På hvad sätt kan Kreatortuberkulosen bekämpas? *Sv. vet. Tidskr.* **15**, 299 (1910).
- (28): De Bestrijding der Tuberculose van het Rund. *Tijdschr. Veeartsenijk.* **20** (1910).
- (29): Die Bekämpfung der Rindertuberkulose. *Prag. tierärztl. Arch. B* **1923**, H. 19/20.
- (30): Zur Tuberkulosebekämpfung. *Prag. Z. Tiermed.* **11**, H. 11 (1929).
- (31): Zum Problem der spezifischen Prophylaxe und Therapie der Tuberkulose. *Ref. Verh. med. Ges. Leipzig* **1926** u. **1927**, 117; *Münch. med. Wschr.* **1928**, 377; *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 642.

- KLIMMER, MARTIN (32): A tuberculosis specificus prophylaxisának és gyógykezelésének problémájáról. Tuberculosis Budapest 1929, 60.
- (33): Milch und Tuberkulose. Vortr. Jber. Leipzig. ökonom. Sozietät 1927.
- (34): Entgegnung auf den Artikel von Prof. Dr. EBER über das Dresdener Tuberkulose-Schutzimpfverfahren für Rinder mit Hilfe nichtinfektiöser Impfstoffe. Zbl. Bakter. I Ref. 46, 15 (1910).
- (35): Einige Bemerkungen zu dem Artikel WEBERS und TITZES über mein Schutzimpfverfahren. Z. Tiermed. 14, 48 (1910).
- (36): Bemerkungen zu dem Referat: Staatliche Versuche zur Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose im Königreich Sachsen von Obermed.-Rat Prof. Dr. EDELMANN, K. Landestierarzt. Dtsch. tierärztl. Wschr. 18, Nr 43.
- (37): Bemerkung zu den Staatlichen Versuchen über Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose von Landestierarzt Obermed.-Rat Prof. Dr. EDELMANN. Z. Tiermed. 14, 417 (1910).
- (38): Bemerkungen zu der Erwiderung des Herrn Landestierarzt Prof. Dr. EDELMANN. Z. Tiermed. 14, 428 (1910).
- (39): Bemerkungen zu den Tuberkulose-Schutzimpfversuchen Dr. F. KRAUTSTRUNKS. Z. Inf.krkh. Haustiere 10, 375 (1911).
- (40): Bemerkungen zu der Arbeit KRAUTSTRUNKS: Tuberkulose-Schutzimpfversuche mit Antiphymatol. Z. Inf.krkh. Haustiere 15, 169 (1914).
- (41): Bemerkungen zu der Arbeit EBERS: Schützt die subcutane Einspritzung von Antiphymatol Rinder gegen künstliche und natürliche Infektion mit Rindertuberkelbacillen? Z. Inf.krkh. Haustiere 14, 405 (1913).
- (42): Bemerkungen zu Dr. KRAUTSTRUNKS Erwiderung. Z. Inf.krkh. Haustiere 15, 385 (1914).
- KLINKERT: Entzündung, allergische Immunität und Anaphylaxie. Klin. Wschr. 1922, 680.
- KLOPSTOCK, F. (1): Immunität und Allergie bei der Tuberkulose. Z. Tbk. 65, 275 (1932).
- (2): Intracutanreaktion und Komplementbindungsprobe bei der experimentellen Meer-schweinchentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 1923, 1511.
- KLOTZ u. SÄNGER: Allergierungsversuche gegen Tuberkulin. Beitr. Klin. Tbk. 61, Heft 5.
- KOCH, ROBERT (1): Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 1891, 101.
- (2): Über die Milzbrandschutzimpfung. Berlin 1882.
- SCHÜTZ, NEUFELD u. MIßNER: Über die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose. Z. Hyg. 51, 304 (1905); Arch. Tierheilk. 31, 545 (1905).
- KOLLE, W.: Gutachten, erstattet vor der großen Strafkammer in Lübeck. Z. Tbk. 64, 194 (1932).
- KOPP: Zur Frage des Bevölkerungsrückganges in Neupommern. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 17, 729 (1913).
- KÖPPE, BERTHOLD: Über die Behandlung von Knochen- und Gelenktuberkulosen mit dem Tuberkuloseimpfstoff KLIMMERS. Z. Tbk. (im Druck).
- KOPPITZ, W.: Prag. Arch. Tiermed. B 10 249.
- KRAMER, LUDOLF: Versuche zur Heil- und Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit dem SCHREIBERSchen Impfstoff „Katebin“. Vet.-med. Diss. Berlin 1928.
- KRAUS: Über die Grundlagen der Schutzimpfung gegen Tuberkulose nach CALMETTE mit BCG. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 5, S. 887. 1928.
- u. GROSS: Über experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. Zbl. Bakter. 47, 298 (1908).
- u. HOFER: Über Auflösung von Tuberkelbacillen im Peritoneum gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen. Dtsch. med. Wschr. 1912, Nr 26.
- u. VOLK (1): Über Tuberkulose. Zbl. Bakter. 47, Beih., 180* (1910).
- — (2): Zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Wien. klin. Wschr. 1910, Nr 19.
- KRAUSE, A. K : Studies in immunity to tuberculosis Experimental studies on the cutaneous reaction to tuberculoprotein. First paper. Factors governing the reaction. J. med. Res. 35, 1 (1916).
- KRAUTSTRUNK, T.: Tuberkulose-Schutzimpfversuche nach KLIMMER. Z. Inf.krkh. Haustiere 10, 274.
- KRETSCHMER: Über die Therapie und Prophylaxe der Tuberkulose durch Intracutan-impfungen virulenter Tuberkelbacillen. Z. physik. Ther. 35, 154 (1928).

- KREUTZER: Ophthalmoreaktion und Immunisierungsverfahren nach KLIMMER. Münch. tierärztl. Wschr. **1910**, 874.
- KÜHNE: Tuberkulose-Schutzimpfung nach KLIMMER. Dtsch. landw. Presse **1911**, 433.
- KÜLZ: Die Eigenarten der Südseetuberkulose in Ausbreitung und klinischem Verlauf. Beitr. Klin. Tbk. **44**, 48 (1920).
- KUTSCHERA-AICHBERGEN, H.: Über die Behandlung der Tuberkulose mit lebenden Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 121, 140 (1931).
- LAMONT, H. G., W. R. KERR and P. L. SHANKS: Report of experiments with Mr. HENRY SPAHLINGER'S Anti-Tuberculosis Vaccine. Vet. Rec. **12**, 1471 (1932).
- Landesgesundheitsamt II. Abt. des Freistaates Sachsen. Berichte über das Veterinärwesen im Freistaate Sachsen für die Jahre 1923 und 1924, S. 56.
- LANGE, BR. (1): Die im Lübecker Prozeß erstatteten Gutachten. Z. Tbk. **64**, 129 (1932).
- (2): Die Epidemiologie der Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, Beih., 25 * (1932).
- (3): Diskussionsbemerkung. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 191 (1930).
- (4): Allergie und Immunität. Zbl. Tbk.forsch. **37**, H. 9/10 (1932).
- (5): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektionen. I. Mitt. Die experimentellen Grundlagen der BEHRING-RÖMERSCHEN Lehre von der immunisierenden Wirkung der Kindheitsinfektion gegenüber Superinfektionen im späteren Alter. Z. Hyg. **110**, 185 (1929).
- (6): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektionen. II. Mitt. Superinfektionsversuche an „latent“ tuberkulösen Meerschweinchen. Z. Hyg. **110**, 177 (1929).
- u. BRUNZEMA: Erfolgreiche Superinfektionen während der Inkubationszeit der Tuberkulose und bei ausgebildetem Primärkomplex. Beobachtungen an tuberkulösen Meerschweinchen. Z. Hyg. **111**, 354 (1930).
- u. FREUND: Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen. I. Mitt. Z. Hyg. **105**, 571.
- R. FREUND u. E. JOCHIMSEN: Über Versuche, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen Tuberkulinempfindlichkeit und Immunität zu erzeugen. Z. Hyg. **107**, 426 (1927).
- E. JOCHIMSEN u. J. MAGAT: Tuberkulose-Immunisierungsversuche an Kaninchen. Schutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Prophylaktische und therapeutische Behandlung mit dem Impfstoff SCHRÖDER und mit Helpin. Z. Hyg. **107**, 645 (1927).
- u. LYDTIN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität gegen tuberkulöse Superinfektion. III. Mitt. Eigene Versuche mit tuberkulösen Superinfektionen an Meerschweinchen. Z. Hyg. **110**, 209 (1929).
- u. R. WETHMAR: Immunisierungsversuche an Rindern und Schafen mit der Kultur BCG. Z. Hyg. **110**, 465 (1929).
- LANGER, H. (1): Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. 40. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Klin. Wschr. **1924**, 1944.
- (2): Weitere Beiträge zum Problem der Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 13, 513; **1926**, Nr 10.
- (3): Grundlagen und Aussichten der Tuberkuloseschutzimpfung. Med. Klin. **1927**, Nr 10.
- (4): Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **67**, H. 1/3 (1927).
- (5): Tuberkuloseschutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Ther. Gegenw. **1928**.
- (6): Vergleichende Immunisierungsversuche mit abgetöteten Tuberkelbacillen und BCG. Mschr. Kinderheilk. **44**, 145 (1929).
- (7) Denkschrift über Tuberkuloseschutzimpfung mit einem aus abgetöteten Tuberkelbacillen hergestellten Impfstoff. Veröff. Med.verw. **33**, H. 7, 545 (1930).
- LANGSTEIN, L.: Zur Tuberkuloseschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1930**, 904.
- LAURENT: Progrès agricole, 1. Nov. **1908**.
- LEBER: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der biologischen Vorgänge bei Tuberkulose. Z. Hyg. **61**.
- LEICHTWEISS: Grippe und Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1919**, 810.
- LEVY, E.: Probleme der spezifischen Tuberkulosebehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1912**, 2444.

- LEVY, E., BLUMENTHAL u. MARXER (1): Abtötung und Abschwächung von Mikroorganismen durch chemisch indifferente Körper. Zbl. Bakter. I Orig. **42**.
- — — (2): Experimentelle Untersuchungen über Tuberkulose. 1. Mitt. Abschwächung bzw. Abtötung von Tuberkelbacillen mittels chemisch-indifferenter Mittel. Zbl. Bakter. I Orig. **46**, 278 (1908).
- — — (3): Experimentelle Untersuchungen über Tuberkulose. 2. Mitt. Über Immunisierungs- und Behandlungsversuche kleiner Laboratoriumstiere gegen experimentelle Tuberkulose vermittelt Tuberkelbacillen, die durch chemisch indifferente Stoffe abgetötet bzw. abgeschwächt sind. Zbl. Bakter. I Orig. **47**, 289 (1908).
- LEWANDOWSKY, F. (1): Die Tuberkulose der Haut. Berlin: Julius Springer 1916.
- (2): Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Arch. f. Dermat. **98**, 335 (1909).
- LIBBERTZ u. RUPPEL: Immunisierung mit Schildkrötentuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1904**, Nr 46.
- LIGNIÈRES (1): Sur la vaccination cuti-tuberculeuse des bovidés. 8. internat. tierärztl. Kongr. Budapest 1905.
- (2): A propos des vaccinations antituberculeuses. Bull. Soc. vét. **1906**, 403.
- (3): Programme des expériences de bovovaccination à réaliser dans la République Argentine conformément au contract passé avec le professeur VON BEHRING. Rec. Méd. vét. **1907**, 181.
- (4): La vaccination anti-tuberculeuse. Quelques reflexions au sujet des expériences de Melun. Bull. Soc. vét. prat., Mai **1906**.
- (5): Sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. Rec. Méd. vét. **1907**, 112.
- (6): La vaccination antituberculeuse à l'aide des émulsions huileuses de bacille de KOCH. Bull. Soc. méd. vét., 30. Okt. **1907**, 488.
- LIVIERATO, SPIRO: Dell'azione che gli estratti di tessuto linfatico tubercolare esercitano sulla evoluzione della tubercolosi sperimentale. Ann. Inst. Maragliano **3**, 90 (1909).
- LOEFFLER, F. u. MATSUDA: Die Verwendung von trocken erhitzten Mikroorganismen und von solchen, die mit verdauenden Fermenten behandelt sind, als Antigen, unter besonderer Berücksichtigung der Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1025.
- LOMINSKY, IWO: Influence de la lécithine et de la cholestérine (en concentration correspondant à celle de ces substances dans la bile de boeuf) sur la biologie du bacille tuberculeux humain. Ann. Inst. Pasteur **49**, 194 (1932).
- LONG, E. K. (1): Experimental Infection-Immunisation against Tuberculosis. Arch. Path. a. exper. Med., Juni **1926**.
- (2): Tuberculous reinfection and the tuberculinreaction in the testicle of the tub. guinea-pig. Amer. Rev. Tbc. **9**, 215 (1924).
- LÖWENSTEIN, A. (1): Die Tuberkulose des Auges. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1926.
- (2): Über den Verlauf der Iristuberkulose unter dem Einfluß der streng spezifischen Behandlung. Z. Tbk. **10** (1906).
- (3): Tuberkuloseimmunität. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 5, Teil 2, S. 777. 1928.
- u. PRZYGODE, Zit. nach LÖWENSTEIN: Tuberkuloseimmunität. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 5, Teil 2, S. 777. 1928.
- LYDTIN, K.: Diskussionsbemerkungen. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 189 (1930).
- MACKENZIE, G. M.: Zit nach DOERR, l. c.
- MAEFFSKY: Über prophylaktische Tuberkuloseimpfungen. Arch. vet. Nauk. **1910**, Nr 4.
- MAFFUCCI, A.: Intorno all'azione del bacillo della tubercolosi umana, bovina ed oviaria nei bovini ed ovini. Clin. moderna **1903**, No 34.
- et DI VESTEVA: Experimentelle Untersuchungen über Serumtherapie bei der Tuberkelinfektion. Zbl. Bakter. **19**, 208 (1896); **1899**.
- MAJEWSKI: Tuberkuloseimpfungen. Arb. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag **4**, 117 (1909).
- MAKAROFF u. FEDOROFF (1): Über Vaccination gegen Tuberkulose nach LANGER. Wopr. Tbk. (russ.) **4** (1928).
- — (2): Beiträge zur Frage der Tuberkuloseschutzimpfung nach LANGER. Z. Kinderheilk. **47**, 396 (1929).
- MARAGLIANO: Kongr. inn. Med. Padua 1903.
- MARFAN: Arch. gén. Méd. 1885.

- MARKS (1): Über Impffehler bei Tuberkuloseimmunisierung nach v. BEHRING. Berl. tierärztl. Wschr. **1905**, 45.
- (2): Die Tuberkuloseimmunisierung nach v. BEHRING. Berl. tierärztl. Wschr. **1904**, 433.
- (3): BEHRINGs Beitrag zur experimentellen Therapie, H. 10, S. 16 a.
- MARXER (1): Experimentelle Tuberkulosestudien. Z. Immun.forsch. **10**, **11**, **12**; **14**, H. 6
- (2): Berl. tierärztl. Wschr. **1911**, Nr 7.
- MAYER, M.: Die Tuberkulose in den Tropen. Hamburg 1911.
- MEINERS: Ein Beitrag zur Behandlung mit dem Vital-Tuberkulin „Selter“. Beitr. Klin. Tbk. **51**, 58 (1922).
- METSCHNIKOFF, BURNET et TARRASEVITSCH: Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les steppes des Kalmouks. Ann. Inst. Pasteur **25**, 785 (1911).
- MEYER, ALFRED: Rindertuberkulose. Landwirtschaftliche Hefte, herausgeg. von KIESSLING, 1921, H. 16.
- MEYER u. RANSOM: Untersuchungen über den Tetanus. Arch. f. exper. Path. **99**.
- MÖLLER, A. (1): Über aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Z. Tbk. **5**, 206 (1904).
- (2): Lehrbuch der Therapie der Lungentuberkulose.
- (3): Aktive Immunisierung gegen Tuberkulose durch intracutane Einreibung virulenter Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1647.
- (4): Aktive Immunisierung gegen Tuberkulose durch intracutane Einreibung virulenter Tuberkelbacillen. Z. Tbk. **47**, 8 (1927).
- MÖLLER: Über Infektion mit Tauruman. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1906**, 631.
- MOUSSU et GOUPIL: Action du chlore sur les bacilles tuberculeux. C. r. Acad. Sci. Paris **145**, 258 (1907); **146**, 44 (1908).
- MÜHLER: Das sog. freiwillige (OSTERTAGSche) Tuberkulosestillungsverfahren und die Schutz- und Heilimpfungen gegen die Tuberkulose mit Antiphymatol. Dtsch. landw. Presse **1922**, 277.
- MÜLLER, O.: Die Bekämpfung der Rindertuberkulose und die Mitwirkung der Molkereigenossenschaften dabei. Königsberg. land- u. forstwirtschaftl. Ztg **1907**, Nr 45; Berl. tierärztl. Wschr. **1908**, 259.
- NAKAYAMA, J.: Über die cutane Tuberkulinempfindlichkeit gesunder Meerschweinchen nach subcutaner oder intravenöser Vorbehandlung mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Z. Hyg. **102**, 581 (1924).
- NASTA, M. (1): Sur la dissociation de l'immunité et de l'hypersensibilité dans la tuberculose expérimentale du cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 781. (1927).
- (2): Recherches sur le mécanisme de l'immunité dans la tuberculose. Arch. roum. Path. expér. **1**, 541 (1928).
- (3): et M. CATZAP: Action des injections répétées de tuberculine sur les cobayes avant reçu de fortes doses de BCG. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1462 (1928).
- Naturforschende Gesellschaft zu Görlitz, veterinär-medizinische Sektion. Sitzgsber. Illustr. landw. Z. **30**, 171.
- NÈGRE, L. et A. BOQUET: Pouvoir antigène in vivo et in vitro des bacilles de KOCH et de leurs extraits. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, Nr 12, 653 (1922).
- NEISSER: Zit. nach KLIMMER. Prag. Arch. Tiermed. **9**, H. 11.
- NEUFELD, F. (1): Diskussionsbemerkung. Zbl. Bakter. I Ref. **54**, Beih., 210* (1912).
- (2): Über Immunität bei Tuberkulose. Z. Tbk. **35**, 11 (1921).
- u. BR. LANGE: Versuche einer passiven Übertragung der Tuberkuloseimmunität an Schafen. Z. Hyg. **98**, 215 (1922).
- NEVIS, FLORENCE, BITTMANN and HAZEN: Unsuccessful attempts to cure or prevent tuberculosis in guinea-pigs with DREGER's defatted antigen. Amer. Rev. Tbc. **13**, 114 (1926).
- NIBERLE, K. (1): Pathologische Anatomie und Pathogenese der spontanen Tuberkulose bei Haustieren unter besonderer Berücksichtigung der RANKESchen Lehre. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 179 (1930).
- (2): Neuere Tuberkuloseforschungen und ihre praktische Bedeutung. Tierärztl. Rdsch. **1932**, Nr 29/30.
- (3): Wandlungen in der Lehre von der pathologischen Anatomie und Pathogenese der Tuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, 401.
- NIEMEYER, R.: Stand der FRIEDMANN-Frage und Erfahrungen mit dem Heilmittel bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **56**, 268 (1923).

- NITTA, NAOSHI J.: Jap. Soc. vet. Sci. **4**, 370.
- NOGUCHI (1): Internat. Tbk. kongr. Washington 1908.
- (2): Über die Einwirkung von Seifen auf die Lebensfähigkeit und immunisierenden Eigenschaften des Tuberkelbacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **52**, 85 (1909).
- NOWAK, JULIUS: Über die v. BEHRINGSche Tuberkuloseschutzimpfung von Rindern, über ihre theoretische Grundlage und ihren Wert in der praktischen Anwendung. Z. Inf.-krkh. Haustiere **6**, 313, 509 (1909).
- ORTH u. RABINOWITSCH: Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose. Virchows Arch. **1907**.
- OSSOINIG: Zur Frage der Tuberkuloseschutzimpfung mit dem LANGERSchen Impfstoff. Arch. Kinderheilk. **80**, 259 (1927).
- OSTERTAG: Staatliche Bekämpfung der Tuberkulose. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag 1909.
- PARASSIN, J.: Die Wirkung der Massenimpfung nach FRIEDMANN auf die Tuberkulosesterblichkeit. Z. Tbk. **49**, 197 (1927).
- PATERSON: A method of producing immunity against tuberculous infection. Lancet **1897**; Amer. Rev. Tbc. **1**, 351 (1917).
- PEARSON, LEONARD: Diskussionsbemerkung zum Thema: Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Ber. 8. internat. tierärztl. Kongr. Budapest **4**, 98 (1905).
- and S. H. GILLILAND (1): Some experiments upon the immunisation of cattle against tuberculosis. J. comp. Med. a. vet. Arch., Nov. **1902**.
- — (2): Some experiments upon the immunization of cattle against tuberculosis. Philadelphia med. J. **1902**, 842.
- — (3): The artificial immunization of cattle against tuberculosis. J. comp. Path. a. Ther. **18** (1905).
- — (4): The effects of tuberculosis vaccination upon cattle affected with tuberculosis. Univ. of Pennsylvania med. Bull. **18**, Nr 2 (1905).
- PEIFER (1): Die v. PIRQUETSche cutane Tuberkulinreaktion bei den Farbigen Deutsch-Ostafrikas. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, Beih. 2 (1911).
- (2): Die Ausbreitung der Tuberkulose in Deutsch-Ostafrika. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, 431 (1912).
- PEITZSCHKE, KARL: Rund um das Tuberkuloseproblem. Münch. tierärztl. Wschr. **1930**, Nr 8.
- PESCH, KARL L.: Tuberkuloseimmunität und Komplementbindungsprobe. Z. Tbk. **65**, 121 (1932).
- PETROFF, A. S. (1): Immunological studies in tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **7**, 412 (1923).
- (2): Gegen die Tuberkulose-Schutzimpfung. Beitr. Klin. Tbk. **77**, 167 (1931).
- F. B. JENNINGS and ARNOLD BRANCH: Immunological studies in tuberculosis. V. Resistance of animals sensitized with killed tubercle bacilli to a measured infecting dose. J. of Immun. **16**, 233 (1929).
- and F. W. STEWARD: Immunological studies in tuberculosis. IV. Concerning the resistance against infection of animals sensitized with killed tubercle bacilli. J. of Immun. **12**, Nr 2, 97 (1926).
- PETRUSCHKY, J. (1): Diskussionsbemerkung. Mikrobiologentag Berlin 1912. Zbl. Bakter. I Ref. **54**, Beih., 211* (1912).
- (2): Tuberkulose-Immunität. Erg. Immun.forsch. **1**, 189 (1914).
- PFEIFFER: Diskussionsbemerkung. Zbl. Bakter. I Ref. **47**, Beih., 195* (1910).
- PINNER, MAX: Der heutige Stand der Antigenanalyse des Tuberkelbacillus. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 784 (1930).
- PLETNER: 76. Jahresbericht der Kinderheilanstalt zu Dresden auf das Jahr 1910, S. 58.
- RABINOWITSCH, M.: Schutzimpfung mit abgeschwächten Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wschr. **1913**, 114.
- RANKE, KARL ERNST: Die Beteiligung der Lunge an den allergischen Stadien der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **52**, 212 (1922).
- RAPPIN: Vaccination des bovidés contre la tuberculose. C. r. Soc. Biol. Paris **66**, 410 (1909); C. r. Acad. Sci. Paris **149**, 408 (1909); **164**, 421 (1917).
- RAUTMANN: Berl. tierärztl. Wschr. **1910**, 782.
- RAW, N. (1): Protection of calves against tuberculosis by vaccination. Vet. J. **81**, 165 (1925).

- RAW, N. (2): Tuberculosis and milk. Brit. med. J. **1927**, 373.
- (3): Tbk. kongr. Washington 1926. Brit. med. J. **1921**; **2**, 102 (1924); **1926**.
- (4): The prevention of tuberculosis in cattle. Vet. J. **77**, 275 (1921).
- (5): Tuberculosis immunization. Zbl. Bakter. I Ref. **83**, 469 (1926).
- (6): Proc. roy. Soc. Med., sect. comp. med., **18**, 25 (1925).
- (7): Immunisation against tuberculosis. Brit. med. J. **1925**, 741.
- (8): The production of immunity against tuberculosis in man and animals. Brit. med. J. **1929**, 950.
- REDAU et CHENOT: Sérothérapie chez la tuberculose. C. r. Soc. Biol. Paris **1895**, 493.
- REGNÉR, GUSTAF u. OLAF STENSTRÖM: Versuche mit v. BEHRINGS Bovovaccin. Zbl. Bakter. I Orig. **48**, 628 (1909).
- RICKMANN: Grippe und Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 39.
- RIST, KINDBERG et ROLLAND: Étude sur la reinfection tuberculeuse. Ann. Méd. **1**, 310 375 (1914).
- ROLLY: Über Influenza. Jkurse ärztl. Fortbildg, Okt. **1918**.
- RÖMER, PAUL (1): Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisogenese. Beitr. Klin. Tbk. **13**, 1 (1909).
- (2): Experimentelle Tuberkuloseinfektion des Säuglings. Beitr. Klin. Tbk. **17**, 345 (1910).
- (3): Über tuberkulöse Reinfektion. Zbl. Bakter. I Ref. **47**, Beih., 184 * (1910).
- (4): Landw. Zbl. (Amtsblatt der Landwirtschafts-Kammer für die Provinz Posen) **1909**, Nr 8/13
- (5): Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität. Beitr. Klin. Tbk. **11**, 79 (1908)
- (6): Über Immunität gegen „natürliche“ Infektion mit Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **22**, 265 (1912).
- (7): Kritisches und Antikritisches zur Lehre von der Phthisogenese. Beitr. Klin. Tbk. **22**, 301 (1912)
- (8): Neue Mitteilungen über Rindertuberkulosebekämpfung v. BEHRINGS. Beitr. exper. Ther. **1904**, H. 7.
- (9): Über die Schutzimpfung gegen die Tuberkulose der Rinder. Ber. u. Disk. 8. internat. tierärztl. Kongr. **3**, 74 (1905).
- u. JOSEPH (1): Die tuberkulöse Reinfektion. Beitr. Klin. Tbk. **17**, 287 (1910).
- (2): Beitrag zum Wesen der Tuberkulose-Immunität, Antikörperstudien. Beitr. Klin. Tbk. **17**, 365 (1910).
- u. A. KÖHLER: Zur Antikörperhypothese der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Dtsch. med. Wschr. **1915**, Nr 13.
- ROSENAU and ANDERSON: The influence of the injection of dead tubercle-bac. J. inf. Dis. **16**, Nr 3 (1909).
- ROSSIGNOL: Presse vét. **33**, No 10.
- et VALLÉE (1): Revue de la Tbc. **1906**, 217, 466.
- — (2): Rapport sur les expériences de vaccination antituberculeuse d'après le procédé de M. v. BEHRING poursuivies à Melun. Bull. Soc. méd. vét. **31**, Okt. **1906**.
- ROTHE u. BIERBAUM: Über die experimentelle Erzeugung von Tuberkulose-Antikörpern beim Rind, zugleich ein Beitrag zur Tuberkuloseimmunisierung. Veröff. Koch-Stiftg **7**, H. 8/9, 138 (1913).
- ROTHENBACH: Versuche mit Antiphymatol. Schweiz. Arch. Tierheilk. **1911**, H. 4.
- RUCK, KARL v.: Über den relativen Wert lebender und toter Tuberkelbacillen und deren Endotoxine in Lösung bei aktiver Immunisierung gegen Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **27**, 353 (1913).
- RUDERT: Tilgung von Tuberkulose. Tierärztl. Rdsch. **1911**, 99.
- RUPPEL u. RICKMANN: Über Tuberkuloseserum. Z. Immunforsch. **6**.
- RUPPRECHT, P.: Zit. nach KLIMMER. Prag. Arch. Tiermed. **9**, H. 11.
- SABIN, F. R. and C. DOAN: The biological reactions in rabbits to the protein and phosphate fractions from the chemical analysis of human tubercle bacilli. J. of exper. Med. **46**, 645 (1927).
- SALECKER: Die Verbreitung der Tuberkulose auf den Mariannen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **19**, 369 (1915).

- SATA, A. (1): Immunisierung, Überempfindlichkeit und Antikörperbildung gegen Tuberkulose. *Z. Tbk.* **18**, 1 (1911).
- (2): Über die Infektionspforte, Lokalisation, sowie die Bedeutung der Super- und Reinfektion bei Tuberkulose. *Med. Klin.* **1927**, 1259.
- (3): Meine Tuberkuloseforschungen aus den letzten Jahren (1918—1926). *Z. Tbk.* **48**, 6 (1927).
- SCHADE, K. (1): Zur Tuberkulosebekämpfung. *Illustr. Landw. Z.* **1910**, 171.
- (2): Zur Bekämpfung der Rindertuberkulose durch Schutz- und Heilimpfung. Hannover. Land- u. Forstwirtsch.-Ztg **1911**, 530.
- (3): Über Tuberkulose der Haustiere und die dabei auftretenden Krankheitserscheinungen. *Hess. landw. Z.* **1912**, Nr 26.
- SCHIECK: Über experimentelle Iris- und Chorioidaltuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, Nr 16.
- SCHMITZ, EUGEN: Experimentelle Untersuchungen über die Virulenz latenter tuberkulöser Herde beim Menschen, Rind und Schwein. *Frankf. Z. Path.* **3** (1909).
- SCHNIEDER, E. A. (1): Über experimentelle Beobachtungen von Allergie und Immunität an demselben tuberkulösen Reinfektionsherd. *Klin. Wschr.* **1929**, 2377.
- (2): Über tuberkulöse Reinfektion und deren Beziehungen zu Allergie und Immunität. *Beitr. Klin. Tbk.* **74**, 583 (1930).
- SCHNÜRER: Zit. nach KLIMMER: Seuchenlehre.
- SCHRADER: Zit. nach KLIMMER: Seuchenlehre.
- SCHREIBER, O. (1): Über Tuberkulose-Immunität. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1928**, 17.
- (2): Die Tuberkulose-Schutzimpfung. *Mitt. Bakter. u. Serum-Inst. Landsberg a/W.* **1929**, März-H., 19.
- (3): Tuberkuloseforschung und Schutzimpfung. *Mitt. Bakter. u. Serum-Inst. Landsberg a/W.* **1931**, April-H., 85.
- SCHRÖDER (1): Über Immunisierungsversuche und organtherapeutische Bestrebungen gegen Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 993.
- (2): *Internat. Zbl. Tbk.forsch.* **13**, 23 (1919).
- SCHROEDER, E. C. and JOHN R. MOHLER: Immunization of cattle against tuberculosis. *Amer. vet. Rev.* **38**, 161 (1910).
- SCHÜRSMANN, PAUL: Ausgedehnte Achseldrüsenverkäsung im Gefolge einer PONNDORF-Impfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 1110 u. **1924**, 174.
- SEELIGER: Zit. nach KLIMMER: Seuchenlehre.
- SEIFERT: Beeinflussung der Tuberkulose durch Impfung mit aufgeschlossenen Bacillen. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 294 (1927).
- SELTER, H. (1): Die Immunitätsverhältnisse bei Meerschweinchen-Tuberkulose. *Z. Hyg.* **95**, 159 (1922).
- (2): Weitere Untersuchungen über künstliche Tuberkuloseimmunisierung. *Z. Hyg.* **98**, 192 (1922).
- (3): Die bisherigen Ergebnisse der Tuberkuloseimmunisierungsversuche an Meerschweinchen. *Z. Immunforsch.* **66**, 351 (1930).
- (4): Bedeutet die Anwendung lebender Tuberkelbacillen einen Fortschritt in der spezifischen Behandlung der Tuberkulose? *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1195.
- (5): Ein Versuch zur Tuberkuloseschutzimpfung des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 1181.
- (6): Über die Wirkung abgetöteter Tuberkelbacillen. *Z. Hyg.* **95**, 233 (1922).
- (7): Die erreichbaren Ziele der spezifischen Tuberkulose-therapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, Nr 19.
- (8): Tuberkuloseimmunität, Tuberkulinempfindlichkeit, tuberkulöse Allergie. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 15, 462.
- SEWALL, H., E. DE SAVITCH and CH. BUTLER: The nodules of experimental tuberculosis in the guinea pig and their relations to immunity. *Amer. Rev. Tbc.* **26**, 1 (1932).
- SHIGK, K.: An investigation of the therapy of tuberculosis. *Arch. of exper. Med.* **1**, 17, 157 (1917); **3**, 235 (1919).
- SILBERSCHMIDT: Virulenzstudien an einem Tuberkelbacillus. *Schweiz. med. Wschr.* **54**, 721 (1924).
- SMITH, TH. (1): Twelfth and thirteenth reports of the bureau of animal industry for 1895 and 1896.

- SMITH, TH. (2): The vaccination against tuberculosis. *J. med. Res.* **3**, 451 (1898); **18**, 451 (1908); **25**, 1 (1911); *Amer. Rev. Tbc.* **1926**, 27.
- SOPER and DWORSKY: Experimental tuberculous meningitis. Superinfection of the meninges in rabbits. *Amer. Rev. Tbc.* **11**, 200 (1925).
- SPAHLINGER: Treatment of tuberculosis. Disclosure of formula. *Brit. med. J.* **1932**, Nr 3709, 252.
- Statistisches Amt* unter Mitwirkung des Reichsgesundheitsamtes. Statistik des deutschen Reiches, Bd. 358, S. 24.
- STRAUSS: La tuberculose et son bacille. Paris: Aiot.
- STRENG, OSV. u. ELSA RYTI: Immunisierungsversuche mit abgetöteten Tuberkelbacillen. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim* **12**, H. 2, Nr 10, 1 (1930).
- SZALAIS, EUGEN: Ergebnisse von Impfungen von 10000 Tuberkulosepatienten mit dem FRIEDMANN-Mittel. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 302 (1927).
- TEUTSCHLÄNDER, O. (1): Zur Lehre vom „Antagonismus“ zwischen Tuberkulose und Krebs (durch Tuberkuloseinfektion experimentell erzeugte Immunität gegen das Rous-Sarkom). *Z. Krebsforsch.* **30**, 498 (1930).
- (2): Antagonismus zwischen Tuberkulose und Rous-Tumor. *Klin. Wschr.* **1929**.
- THOMASSEN (1): L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose. *Rec. Méd. vét.* **1903**.
- (2): Vaccination contre la tuberculose. *Ber. 8. internat. tierärztl. Kongr.* **1**, 434 (1905).
- TIEDMANN, H. J.: Über einen Fall von Virulenzsteigerung des BCG. im Kaninchen. *Z. Tbk.* **63**, 413 (1932).
- TITZE, C.: Ausscheidung von Tuberkelbacillen mit der Kuhmilch nach intravenöser Injektion menschlicher Tuberkelbacillen. *Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt* **1908**, H. 9, 50.
- TREPICIONI, E.: Azione devitalizzante, sul Bacillo di KOCH, dei lisati di organi di animali sani ricettiva alla t.b.c. *Ann. Igiene* **42**, 606 (1932).
- TRUDEAU: Artificial immunity against experimental tuberculosis. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **18**, 97 (1903).
- and BALDWIN: *Stud. Saranac Labor.* **1910**.
- and KRAUSE: The effect of the administration of preparations of tuberculous lymph-glands on experimental tuberculous. *J. med. Res.* **22**, 277 (1910).
- UHLENBROOK: Experimentelle Untersuchungen über die Virulenz alter (inaktiver) tuberkulöser Herde beim Rind. *Diss. Bern* 1910.
- UHLENHUTH, P. (1): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, Nr 37/38, 1197.
- (2): Diskussionsbemerkung. *Zbl. Bakter. I Ref.* **47**, Beih., 196 * (1910).
- (3): Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose mit massiven Dosen schwach virulenter Rindertuberkel. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, Nr 43.
- (4): Experimentelle Grundlagen der künstlichen Immunisierung gegen Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **67**, 241 (1927).
- (5): Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunität und Schutzimpfung bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, 1197.
- (6): Gutachten. *Z. Tbk.* **64**, 135 (1932).
- u. JÖTTEN: Immunisierungsversuche gegen Tuberkulose mit massiven Antigendosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, Nr 32/33.
- L. LANGE u. H. E. KERSTEN: Über das FRIEDMANNsche Tuberkulose-Schutz- und Heilmittel. 2. Mitt. Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den FRIEDMANNschen Schildkrötenbacillen an Meerschweinchen und Kaninchen. *Arch. f. Hyg.* **93**, 295 (1923).
- ALFR. MÜLLER u. GRETHMANN: Schutzimpfungsversuche gegen Rindertuberkulose mit massiven Dosen schwach virulenter Rindertuberkelbacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 1807.
- — u. KARL HILLENBRAND: Vergleichende Schutzimpfversuche gegen Rindertuberkulose mit schwach virulenten Rindertuberkelbacillen (Kultur BCG. CALMETTE und Kultur Tb. 18 UHLENHUTH). *Z. Immun.forsch.* **65**, 1 (1930).
- VALLÉE, H. (1): Sur les vaccinations antituberculeuses. *Bull. Soc. centr. Méd. vét.* **1906**.
- (2): Bacilles tuberculeux dégraissés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **40**, (1906).
- (3): La vaccination contre la tuberculose des bovidés. *Ber. 9. internat. tierärztl. Kongr. im Haag* **1909**.

- VALLÉE, H. (4): Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. Ann. Inst. Pasteur **23**, 585, 665 (1909).
- (5) Bacille tuberculeux et excipient irrésorbable. C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 152 (1924); Bull. Soc. méd. vét. prat. **1924**, 7—9; **1925**, 6—10; **1926**, 1—4.
- (6): Rec. Méd. vét. **5**, 83.
- (7): Sur les Vaccinations antituberculeuses. Bull. Soc. centr. Méd. vét. **1906**, 407.
- (8): La Vaccination contre la tuberculose bovidés. Ber. 9. Internat. tierärztl. Kongr. im Haag, II. s. **2**, **3**, **4** (1909).
- VALTIS, J. u. A. SAENZ (1): Sur la sensibilité à la tuberculosis des jeunes cobayes ayant absorbé du bacille bilié de CALMETTE et GUÉRIN. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1840 (1928).
- (2): Sur la sensibilité à la tuberculine provoquée par l'ingestion répétée de BCG. chez le cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 271 (1929).
- VANDREMER: Essai de vaccination du cobaye. Revue de la Tbc. **7**, 464 (1926).
- VELDE, G. VAN DER: Sur les résultats des retuberculinations dans le syndicat contre la tuberculose bovine de Nazareth. Arch. internat. Pharmacodynamie **24**, 95 (1914).
- VERDINA, C. (1): Ricerche sull'azione esplicata della inoculazioni di bacilli del tuberculo uccisi col calore. Boll. Ist. sieroter. milan. **3**, 389 (1924).
- (2): Arch. Sci. med. **51**, 245 (1927).
- (3): Poteve fagocitario del sangue di oggetto tubercoloso e bacillemia tubercolare. Giorn. Batter. **2**, 679 (1927).
- (4): Recenti acquisizioni sulle reazioni sierologiche specifiche ed aspecifiche nella infezione tubercolare. Giorn. Batter. **5**, 758 (1930).
- Veterinärmedizinische Sektion* der naturforschenden Gesellschaft zu Görlitz, Sitzgsber. Illustr. Landw. Ztg **30**, 171.
- VOGEL: Wochenbl. landw. Ver. Bayern **98**, 946.
- WALLGREN, ARVID: Allergie und Immunität. Zbl. Tbk.forsch. **37**, H. 9/10 (1932).
- WEBB, G. B. (1): Immunity in tuberculosis by inoculation of living tubercle bacilli. New Mexico med. J.; J. amer. med. Assoc. **56**, 1413 (1911).
- (2): Infection and immunity in tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **8**, 2 (1923).
- (3): Immunity-production by inoculation of increasing numbers of bacteria beginning with one living organism. Trans. 6. Congr. Tbc. **1908**.
- (4): Studies in tuberculosis. Bull. Hopkins Hosp., Aug. **1912**.
- (5): J. amer. med. Assoc. **1929**, 1459.
- and W. W. WILLIAMS (1): Immunity production by inoculation of increasing numbers of bacteria beginning with one living organism. J. med. Res. **20**, 1 (1909).
- — (2): Immunity in tuberculosis. A further report, on its production by the inoculation of increasing numbers of bacilli. J. med. Res. **24**, 1 (1911).
- — (3): Immunity in tuberculosis. Its production in monkeys and children. J. amer. med. Assoc. **57**, 1431 (1911).
- WEBER, A. u. BAGINSKY: Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in Drüsen und Tonsillen von Rindern, welche sich bei der Obduktion als frei von Tuberkulose erwiesen hatten. Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt **1907**, 102.
- u. TITZE (1): Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt **1907**, H. 7, 1; **1908**, H. 9, 27; **1910**, H. 10.
- — (2): Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. 2. Mitt. V. Versuche mit dem KOCH-SCHÜTZschen Impfstoff (Tauruman). Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt **1908**, H. 9, 1.
- u. JÖRN: Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose. 3. Mitt. Versuche mit der Bovovaccination und der Taurumanimpfung in der Praxis. Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt **1910**, H. 10, 157.
- — SCHÜTZ u. HOLLAND: Versuche über die Haltbarkeit der behufs Immunisierung eingespritzten menschlichen Tuberkelbacillen im Körper des Rindes. Tbk.arb. ksl. Gesdh.amt **1908**, H. 9, 27.
- WEGELIN: Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der Grippeepidemie, 1918. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1919**, Nr 3.
- WESTENHOFER: Berl. klin. Wsch. **1911**, 23.
- WESTENRIJK, N. VAN (1): Untersuchungen über Immunisierung gegen Tuberkulose mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **78**, 671 (1931).
- (2): Über Immunisierung gegen Tuberkulose mit abgetöteten Tuberkelbacillen. Zverolék. Rozpr. (tschech.) **1931**, 145.

- WICHMANN, P. (1): Über intravenöse Einverleibung virulenter Tuberkelbacillen zur Beeinflussung von Haut- und Schleimhauttuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 1927, 110.
- (2): Neue Wege der spezifischen Therapie der Haut- und Schleimhauttuberkulose. Arch. f. Dermat. 139, 10 (1922).
- (3): Über die Heilwirkung spontaner Antikörperbildung in der Haut auf äußere und innere Tuberkulose. Klin. Wschr. 1917, Nr 23.
- WILLIS, HENRY STUART (1): Studies on tuberculous infection. X. The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of guinea pigs of first infection. Amer. Rev. Tbc. 11, 427 (1925).
- (2): Studies on tuberculous infection. XI. The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of immune guinea pigs of reinjection. Amer. Rev. Tbc. 11, 439 (1925).
- (3): Studies on immunity to tuberculose. The waning of cutaneous hypersensitiveness to tuberculin and the relation of tuberculoseimmunity to tuberculo allergy. Amer. Rev. Tbc. 18, 240 (1928).
- Württembergisches Medizinalkollegium, Medizinalberichte von Württemberg für das Jahr 1909, S. 187.
- Medizinalberichte von Württemberg für das Jahr 1911. Stuttgart 1913.
- Württembergisches Innenministerium, Tierärztliche Berichte für Württemberg für das Jahr 1925, S. 49. Stuttgart 1928.
- ZELLER, H.: Gegenwärtiger Stand der Tuberkulosebekämpfung einschließlich der Immunisierung, unter besonderer Berücksichtigung der neueren Beobachtungen und Erfahrungen. Münch. tierärztl. Wschr. 1931, 361.
- ZADEK u. MEYER (1): Praktische Ergebnisse der Tuberkuloseschutzimpfung nach LANGER. Dtsch. med. Wschr. 1929, 442.
- (2): Weitere praktische Ergebnisse mit der Tuberkuloseschutzimpfung nach LANGER. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 39.
- ZEUNER (1): Neue Ziele der spezifischen Tuberkulosebehandlung. Z. Tbk. 15.
- (2): Spezifische Behandlung bei experimenteller Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. 50.
- (3): Zur Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Zbl. Bakter. I Orig. 54.
- ZIEMANN: Zur Pathogenese, Diagnose und Prophylaxe der Tuberkulose in den Tropen. Zbl. Bakter. I Orig. 70, 118 (1913).
- ZINSSER, H. and S. A. PETROFF: Tuberculin hypersensitiveness without infection in guinea pigs. J. of Immun. 19, 85 (1924).
- H. K. WARD and F. B. JENNINGS: The significance of bacterial allergy as a sign of resistance. J. of Immun. 10, 793 (1925).

II. Die tuberkelbacillen-ähnlichen, säurefesten Saprophyten¹.

Von

FRANZ EICHBAUM-Frankfurt a. M.

(Städtisches Hygienisches Institut der Universität.)

Inhalt.

	Seite
Einleitung Die Säurefestigkeit	82
I. Systematik der säurefesten Saprophyten	90
1. Vorkommen	90
2. Morphologisches und kulturelles Verhalten der säurefesten Saprophyten	100
3. Das Verhalten der säurefesten Saprophyten im Tierversuch bei Kalt- und Warmblütern	107
4. Das serologische und immunbiologische Verhalten der säurefesten Saprophyten	109
II. Die praktische Bedeutung der säurefesten Saprophyten.	113
1. Therapeutische Versuche mit säurefesten Saprophyten	114
2. Die Bedeutung der säurefesten Saprophyten für die bakteriologische Tuberkulosedagnostik	115
3. Die Verwendung der säurefesten Saprophyten für Tuberkelbacillen-Modellversuche.	121
Anhang: Methoden zur Reinzüchtung der säurefesten Saprophyten	122
Literatur	124

Einleitung. Die Säurefestigkeit.

Schon in seiner Arbeit über die „Ätiologie der Tuberkulose“ (1884) erörtert ROBERT KOCH die Möglichkeit, daß außer den Tuberkel- und Leprabacillen noch andere Mikroorganismen existieren, die sich durch die gleiche färberische Eigentümlichkeit auszeichnen. Die in den nächsten Jahrzehnten folgende Entdeckung der zahlreichen säurefesten Saprophyten geschah fast immer auf dem Wege, daß man in bestimmten Materialien (Milch, Butter, Erde, Trompeten usw.) nach den aus epidemiologischen Gründen so bedeutungsvollen Tuberkelbacillen suchte und bei dieser Gelegenheit morphologisch-tinktoriell übereinstimmende, aber in ihrem sonstigen biologischen Verhalten, zumal im Tierversuch, von den echten Tuberkelbacillen stark abweichende Bakterien fand. Die zuerst bekannt gewordenen säurefesten Saprophyten, die Smegmabacillen, wurden allerdings nicht bei der Suche nach Tuberkelbacillen, sondern nach den LUSTGARTENSCHEN „Syphilisbacillen“ von ALVAREZ und TAVEL, sowie MATTERSTOCK gefunden (vgl. BENDER).

Aus systematischen und historischen Gründen ist es gerechtfertigt, den Gesichtspunkt zunächst herauszustellen, der zum Einteilungsprinzip für diese ganze Bakteriengruppe wurde: *die Säurefestigkeit*.

¹ Meine Mitwirkung an obiger Arbeit erscheint mir nicht als ausreichend, um die Selbständigkeit der Arbeit von Dr. EICHBAUM durch Hinzufügung meines Namens (wie ursprünglich beabsichtigt war) zu beeinträchtigen. Prof. Dr. M. NEISSER.

Die Zahl der Färbemethoden für die Tuberkelbacillen und deren saprophytische Verwandte ist heutzutage weit über 100 gestiegen; allen diesen Verfahren liegt die alte KOCHSche Beobachtung zugrunde, daß die Tuberkelbacillen sich schlecht mit den gewöhnlichen Farblösungen imprägnieren, andererseits aber den einmal aufgenommenen Farbstoff nur sehr schwer durch Entfärbungsmittel sich wieder entziehen lassen. Bei der ursprünglich von R. KOCH angegebenen Methode wurde noch kein eigentliches Entfärbungsmittel wie Alkohol oder Säure verwendet. Es handelt sich bei diesem Originalverfahren um eine „Verdrängungsreaktion“, indem hierbei mit Hilfe des braunen Vesuvins die blaue Farbe des zur Vorfärbung benutzten alkalischen Methylenblaus aus allen nicht-tbc-artigen Bakterien „verdrängt“ wird. Erst von P. EHRLICH wurde dann zur Differenzierung die Säure eingeführt; später wurde das Verfahren von R. KOCH durch Hinzufügen des Alkohols zur Entfärbung ausgebaut. Um eine weitere Verbesserung der Methode haben sich dann RIND-FLEISCH, ZIEHL und NEELSEN, GÜNTHER und HONSELL verdient gemacht. Die Arbeiten dieser Autoren bilden die Grundlage zu dem heute in der Praxis am meisten gebrauchten sog. „ZIEHL-Verfahren“ (Erhitzen mit Carbofuchsin, Differenzierung in 3% HCl-Alkohol, Nachfärbung mit verdünnter alkoholischer Methylenblaulösung). Im Laufe der Jahre ist von den verschiedensten Autoren jede einzelne Phase des KOCH-EHRLICHschen und ZIEHL-NEELSENSchen Färbeverfahrens modifiziert worden: Die Dauer der Färbung und Entfärbung wurde verändert, andere Farbstoffe zur Vor- und Nachfärbung wurden angewendet; schließlich hat man sich zur Differenzierung auch der verschiedensten Säuren und Laugen, des Natriumsulfits, ja selbst des kochenden Wassers bedient (PAPPENHEIM, KONRICH, KAUFMANN, B. FRÄNKEL-GABBET, PREISS, GASIS, GRETHE, BUNGE und TRANTENROTH, MARZINOWSKI, BENDER u. a.). Weitere Einzelheiten über die verschiedenen Tuberkulose-Färbeverfahren s. bei WEBER, CZAPLEWSKI, M. LEVY, P. KÖHLER, FICKER, PAMPANA und SABATUCCI, DESENISS, BAUMGÄRTEL, BÖHM und POIRÉ und CARRANZA (Beschreibung von 61 Färbemethoden). — Es erübrigt sich auf die Brauchbarkeit der verschiedenen Methoden hier im einzelnen einzugehen, zumal — wie wir später sehen werden — keines dieser Verfahren für die praktisch so wichtige Abgrenzung der saprophytischen Säurefesten von den pathogenen wesentlich mehr leistet als die heute allgemein übliche ZIEHL-NEELSEN-Färbung in der Modifikation von GÜNTHER und HONSELL.

Über die Frage, welche chemischen Körper in der Bakterienzelle die Träger der Säurefestigkeit sind, herrschen vorläufig noch sehr geteilte Ansichten. Während man früher allgemein lipoiden Stoffen in Bakterienleib und -hülle (ARONSON, GOTTSTEIN) diese Rolle zuerteilt hat, glauben andere Autoren, wie E. R. LONG, daß gewisse Eiweißlipoidverbindungen („Lipine“) diese färberischen Eigenschaften bedingen. KOGANEI bezieht die Säurefestigkeit ausschließlich auf das in den Fettsubstanzen enthaltene Kephalin. Gegen die Behauptung, daß reine Lipoidverbindungen für die Säurefestigkeit verantwortlich zu machen sind, soll auch die mangelnde Anfärbbarkeit der Säurefesten mit den in der Histologie üblichen Fettfarbstoffen sprechen (GUTSTEIN, LOMMATSCH; s. auch E. LÖWENSTEIN, FONTES, BAUMGÄRTEL, OLIVIERO).

Die lipoide Leibesstruktur der Tuberkelbacillen ist auch deshalb von einer besonderen Bedeutung, weil sie bis zu einem gewissen Grade den spezifischen

histologischen Aufbau des Tuberkels beeinflußt: LÖWENSTEIN berichtet über die Befunde von STERNBERG, wonach sogar tote Tuberkelbacillen noch imstande sind, typische histologische Tuberkel hervorzurufen, *nicht* dagegen *entfettete* Tuberkelbacillen¹.

Über den Lipoidgehalt der säurefesten Saprophyten² speziell der Timotheebacillen liegen von englischen und amerikanischen Autoren eingehende Untersuchungen vor. LONG und CAMPBELL fanden den „Lipingehalt“ bei den einzelnen säurefesten Arten folgendermaßen verteilt: Menschen- und Rindertuberkelbacillen 60—77%, Frosch- und Vogeltuberkelbacillen 27—36%, Smegma- und säurefeste Grasbacillen 4—10%.

In ähnlicher Weise stellten CHARGAFF, PANGBORN und ANDERSON fest, daß die Timotheebacillen im ganzen weniger Lipide enthalten als die verschiedenen Typen von Tuberkelbacillen³, daß aber die qualitative Zusammensetzung dieser Lipide bei den pathogenen und apathogenen Säurefesten im wesentlichen gleich ist (vgl. auch FREUND). Nach diesen Untersuchungen enthalten die menschlichen Tuberkelbacillen 23—78%, die Vogeltuberkelbacillen 15—26%, die Rindertuberkelbacillen 13—40%, die Timotheebacillen 8,37% Gesamtlipide⁴. Eine besonders pigmentreiche Wachsfraktion der Timotheelipide soll in enger verwandtschaftlicher Beziehung zu den Vitaminen stehen. Auch nach den Untersuchungen von DAMON enthalten die Timotheebacillen ebenso wie die Smegmabacillen und der *Bacillus MOELLERI* eine vitamin-B-ähnliche Substanz. Die Zusammensetzung der verschiedenen stickstoffhaltigen Substanzen bei Tuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten haben COGHILL, ROBERT und BIRD in eingehenden Analysen studiert.

Dem relativ geringen Lipoidgehalt der säurefesten Saprophyten entspricht auch die Tatsache, daß diese Keime im allgemeinen weniger säurefest sind als echte Tuberkelbacillen. Diese geringere Säurefestigkeit äußert sich darin, daß man in vielen Fällen neben den (nach ZIEHL) rotgefärbten Stäbchen mehr oder weniger zahlreich blaue findet — was bei den echten Tuberkelbacillen nur in Ausnahmefällen, z. B. bei ganz jungen Kulturen, zu beobachten ist (MARMOREK, OLSCHANETZKI, KLEIN⁵). Die Resistenz gegen Säure- und Alkoholentfärbung ist bei den einzelnen Typen der säurefesten Saprophyten außerordentlich verschieden; aber auch innerhalb eines Stammes schwankt die Widerstandsfähigkeit

¹ Nach LIBIN und MODEL sollen die Lipide in keinem Zusammenhang mit der Säurefestigkeit stehen; diese Autoren konnten nämlich trotz Anwendung von 30 verschiedenen Entfettungsmitteln keine Veränderung der Färbbarkeit der Tuberkelbacillen erzielen. Dagegen verloren diese trotz unveränderten Lipoidgehaltes, durch bloße Zertrümmerung ihre Säurefestigkeit. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch DOSTAL und ENDER, die auf Grund ihrer Beobachtungen nicht nur die *chemische* Beschaffenheit der Bakterienzelle, sondern auch deren *physikalischen* Zustand als maßgebend für das färberische Verhalten betrachten.

² Einzelheiten über die verschiedenen Typen der säurefesten Saprophyten s. im folgenden Kapitel.

³ Nach DARZINE bestehen auch unter den einzelnen Typen der säurefesten Saprophyten selbst gewisse quantitative Unterschiede im Lipoidgehalt, wobei dem höheren Lipoidgehalt auch eine größere Säurefestigkeit entsprechen soll. Danach enthalten z. B. die GRASSBERGERSCHEN Bacillen 17,14%, die MOELLERSCHEN Bacillen 23,78% an chloroformlöslichen Fettsubstanzen.

⁴ Während also bei den apathogenen Säurefesten der Lipoidgehalt bedeutend geringer ist als bei den Tuberkelbacillen, enthalten diese ihrerseits etwa nur ein Viertel des Polysaccharidgehaltes der säurefesten Saprophyten.

⁵ Zit. nach BAUMGÄRTEL.

gegen Entfärbungsmittel stark unter dem Einfluß des betreffenden Kulturmediums (s. u.).

Es gibt Stämme, die schon nach 1 minutenlanger Salzsäure-Alkoholeinwirkung völlig entfärbt sind; ein großer Teil von ihnen hält gut noch eine 2 Minuten dauernde Salzsäure-Alkoholdifferenzierung aus. Daneben existieren aber auch zahlreiche Stämme, die den echten Tuberkelbacillen an Säure-Alkohol-Widerstandsfähigkeit nichts nachgeben. Bei unseren Untersuchungen an 17 Stämmen von säurefesten Wasser- und Trompetenbacillen waren 6 sogar nach einstündiger Einwirkung von HCl-Alkohol noch nicht entfärbt (vgl. auch MERTEN).

Es bedarf hier noch einer gewissen Erweiterung des allgemein gebrauchten Wortes „säurefest“. Die meisten säurefesten Saprophyten sind ebenso wie die Tuberkelbacillen nicht nur *säurefest*, sondern auch *alkoholfest*. Der Kürze halber werden wir aber im folgenden nur von „Säurefestigkeit“ sprechen. Unter den säurefesten Saprophyten gibt es aber auch solche, welche wirklich nur „säurefest“, nicht aber „alkoholfest“ sind. Vor allen Dingen soll der diphtheroide Typ der Smegmabacillen nach den Angaben der älteren Autoren nur gegen Säureentfärbung, nicht aber gegen Alkoholentfärbung widerstandsfähig sein (NENCKI und PODCZASKI). Ein gleiches Verhalten konnte auch von LICHTENSTEIN bei einem im Sputum eines Bronchitikers gefundenen säurefesten Bakterium festgestellt werden (vgl. auch MEZINESCU, OLSCHANETZKY und PHILIBERTH, zit. nach L. LANGE)¹.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß es mit Hilfe des ZIEHL-NEELSEN-Verfahrens zwar gelingt, eine Anzahl von weniger alkohol-säurefesten Stäbchen durch intensive Entfärbung von den echten Tuberkelbacillen zu unterscheiden, daß aber keineswegs jeder dauernd widerstandsfähige säurefeste Bacillus als Tuberkelbacillus anzusprechen ist. Auch die Färbung der säurefesten Stäbchen nach den anderen obenerwähnten Verfahren vermag immer nur einen Teil der säurefesten Saprophyten von den echten Tuberkelbacillen zu trennen.

Wir haben verschiedene Färbeverfahren mit etlichen 20 Stämmen von säurefesten Wasser- und Trompetenbacillen geprüft und haben außer den üblichen Entfärbungsmitteln auch Lipoidlösungsmittel wie Aceton, Chloroform, Äther, Amyl- und Allylalkohol in warmem und kaltem Zustand zur Differenzierung herangezogen. Das Ergebnis blieb stets das gleiche: Es gelingt, einen Teil der saprophytischen Säurefestigkeit durch protrahierte Entfärbung von den echten Tuberkelbacillen zu trennen. In vielen Fällen versagt aber auch dieses Verfahren (vgl. auch CAPUANI, POIRÉ und CARRANZA). Am geeignetsten noch erwies sich bei unseren Differenzierungsversuchen die Methode von GÜNTHER und HONSELL, bei der die Entfärbung *10 Minuten lang* in einem Salzsäure-Alkohol-Gemisch $\frac{\text{Alcoh. abs. } 97,0}{\text{HCl } 3,0}$ vorgenommen wird.

Die Säurefestigkeit der verschiedenen Stämme ist in hohem Maße von der Zusammensetzung des Nährbodens abhängig (vgl. auch BAUMGÄRTEL und L. LANGE). So fanden wir, was die Zahl der nach ZIEHL rotgefärbten Stäbchen anlangt, auf LÖFFLER-Serum und den HOHNSchen Eiernährböden durchwegs

¹ Nach NEUFELD behalten Smegmabacillen trotz Säure- und Alkoholentfärbung die rote Farbe des Carbofuchsin, wenn keine Methylenblauachfärbung folgt. Erst bei nachfolgender Methylenblaubehandlung soll ein großer Teil dieser Bacillen die rote Farbe verlieren und sich blau anfärben.

eine größere Säurefestigkeit als auf Agar und in Nährbouillon. Es gelang uns aber nicht, auch nur einen unserer Stämme durch Passagen über irgendwelche Nährböden seiner Säurefestigkeit *gänzlich* zu berauben. FREI und POKSCHISCHESKY beobachteten bei Züchtung der säurefesten Bakterien auf säurehaltigen Nährböden einen Verlust der Säurefestigkeit, den sie durch Passage über alkalische Medien wieder rückgängig machen konnten. — Nach DOSTAL verlieren Tuberkelbacillen auf saponinhaltigen Nährboden ihre Säurefestigkeit¹ (vgl. auch ARIMA, AOYAMA und OHNAWA, SCHNÜRER). GILDEMEISTER konnte im Unterschied zu SCHNÜRER dieses Verhalten sowohl für Tuberkelbacillen als auch für säurefeste Saprophyten bestätigen.

Im allgemeinen zeigen die frisch gezüchteten Kulturen von saprophytischen Säurefesten eine größere Säurefestigkeit als die Subkulturen (MEZINESKU, MOELLER). Über den Einfluß des *Alters* einer Kultur auf die Säurefestigkeit existieren sehr widersprechende Angaben. So behaupten G. SEIFFERT und B. LANGE, daß in jungen Kulturen häufig die Säurefestigkeit sehr gering sei, während CZAPLEWSKI und VIERLING gerade in alten Kulturen ein Nachlassen der Säurefestigkeit festgestellt haben. Auch wir konnten in mehreren Fällen die gleiche Erfahrung machen. Nach den Beobachtungen von FREI und POKSCHISCHESKY sowie G. SEIFFERT scheinen sich aber die einzelnen saprophytischen Stämme in dieser Hinsicht verschieden zu verhalten. Über eine Erhöhung der Säurefestigkeit durch Tierpassagen berichten MIRONESCU, NAKAMURA, SWEANY, G. SEIFFERT; B. LANGE hingegen fand ein Nachlassen der Säurefestigkeit durch Tierpassage.

Während es nach unseren eigenen Erfahrungen nicht gelingt, den säurefesten Stäbchen auf bestimmten Nährböden² ihre Säurefestigkeit *gänzlich* zu nehmen, kann man umgekehrt nach den Beobachtungen älterer Autoren (BIENSTOCK, GOTTSTEIN) ohne Schwierigkeit gewisse nichtsäurefeste Stämme durch Züchtung auf fetthaltigen Nährböden wieder säurefest machen (vgl. auch SANFELICE, KARWACKI und BOGACKA-GUTENTAG). Es handelt sich hierbei aber um eine ganz andere Erscheinung als bei der oben erwähnten Säurefestigkeitssteigerung der „wirklich Säurefesten“ durch Züchtung auf Eiernährböden. In diesem letzten Falle vermag man nicht durch eine der Färbung vorausgeschickte Entfettung mit Xylol oder Äther-Alkohol die Säurefestigkeit zu beseitigen. Wir bezeichnen dieses Verhalten als „*endogene Säurefestigkeit*“. Anders dagegen bei den auf Fettagar gezüchteten, ursprünglich nichtsäurefesten Bacillen: Bereits GOTTSTEIN fand, daß man solchen Bakterien durch Vorbehandlung der Ausstriche mit einem kochenden Kalilauge-Alkoholgemisch die Säurefestigkeit wieder nehmen kann. Auch in fettfreien Subkulturen verlieren diese Stämme wieder die Fähigkeit, den roten Farbstoff des Carbofuchsin festzuhalten. Die Eigenschaft bestimmter Bakterien, in fetthaltigem Milieu säurefest zu werden, bezeichnen wir als „*exogene Säurefestigkeit*“³.

¹ Über den Einfluß von Aspergillusfiltraten und Mucedineen auf die Säurefestigkeit von Tuberkelbacillen und Timotheebacillen vgl. KIRCHNER, MALKANI und MILECHOWITSCH, sowie MACHADO.

² Es sind hier nur die üblichen Laboratoriumsnährböden gemeint, nicht die oben erwähnten Saponin- und Aspergillusfiltrat-Medien.

³ In merkwürdigem Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von McJUNKIN, daß Tuberkelbacillen durch protrahierte Öleinwirkung ihre Säurefestigkeit verlieren.

Das Säurefestwerden der Bakterien auf die eben geschilderte Weise hat aber, wie BIENSTOCK bei seinen Smegmabacillen feststellte, mit dem Wachstum der Keime nichts zu tun. 1926 machte HOLMAN die Beobachtung, daß gewisse säureempfindliche Keime durch Kontakt mit Vaseline säurefest und in ihrer Gramfärbbarkeit verändert werden können.

Bei der Nachprüfung dieser Versuche verwendeten wir zunächst ebenfalls Vaseline. Wir verrieben die verschiedensten Bakterienarten mit dieser Substanz und konnten dabei feststellen, daß *nicht alle Bakterien in gleichem Maße die Eigenschaft besitzen, unter „Fett“-einfluß säurefest zu werden*. Unser aufschlußreichstes Versuchsobjekt stellte der von TIEDEMANN aus dem Blute gezüchtete „säurefeste“ Saprophyt dar (Y 18 unserer Sammlung)¹. Dieser Stamm, der sich kulturell und morphologisch außerordentlich ähnlich wie die meisten unserer säurefesten Wasser- und Trompetenbacillen verhielt, zeigte auf keinem unserer Nährböden die geringste Säurefestigkeit oder Alkohol-Säurefestigkeit (es fehlte also auch jede Widerstandsfähigkeit gegen die bloße Säureeinwirkung). Ebenso wenig nahm der Y 18, im Unterschied zu unseren anderen säurefesten Stämmen, die alte KOCHsche Färbung an. Dieser Stamm muß also während der zahlreichen Passagen seine Säurefestigkeit ganz verloren haben — ein Vorkommnis, das, wie oben bereits erwähnt, bei keinem der im Institut gezüchteten säurefesten Reinkulturen von uns je beobachtet werden konnte. Dieser Stamm TIEDEMANN dokumentierte aber seine nahen Beziehungen zu den säurefesten Bakterien dadurch, daß er wie kein anderer geeignet war, exogen säurefest zu werden. Es gelang nicht nur ihm durch Verreiben mit Vaseline säurefest zu machen, sondern dasselbe glückte auch mit Lanolin, Paraffinum liquidum, Milch, Butter, Petroleum, Colain und Lapella (2 Posaunenzugfette). Im Ausstrichpräparat zeigten sich dabei, neben mehr oder weniger zahlreichen blauen Stäbchen, massenhaft intensiv rot gefärbte Bakterien, die teils isoliert, teils in Haufen beieinander lagen. Die Säurefestigkeit blieb auch bei 15 Minuten langer HCl-Alkoholentfärbung noch gut erhalten. Die Fähigkeit, den Stamm Y 18 exogen säurefest zu machen, war bei den einzelnen Fetten verschieden. Am besten geeignet dazu waren Lanolin und Vaseline, am wenigsten Milch; hier fanden sich nur vereinzelt säurefeste Stäbchen.

In ähnlicher Weise wie bei dem Stamm Y 18 gelang es auch, Pseudodiphtheriebacillen eine exogene Säurefestigkeit zu erteilen, während andere Bakterien (Colibacillen, Milzbrandbacillen, Typhusbacillen, Tetanusbacillen, Novybacillen, FRÄNKEL-Bacillen, Diphtheriebacillen, Pyocyaneusbacillen, Straphylokokken, Tetragenuskokken u. a.) recht unregelmäßige Resultate aufwiesen. Je nach der verwandten Fettmenge und der Intensität der Verreibung zeigten auch die eben angeführten Bakterien eine wechselnd starke Fähigkeit zur exogenen Fettaufnahme; diese war aber in keinem Falle so stark wie bei dem Stamme TIEDEMANN oder den Pseudodiphtheriebacillen (d. h. es fanden sich niemals so zahlreiche rot gefärbte Stäbchen wie dort). Mit einer einzigen Ausnahme glückte es uns niemals, *Kokken* säurefest zu machen. — Bei der Züchtung auf Fettnährböden gelang es, den meisten Bakterien eine größere oder geringere Säurefestigkeit zu erteilen, da anscheinend hier eine besonders innige Vermischung mit den Fetten statt hat. Nach den Beobachtungen von HOLMAN lassen sich im allgemeinen die gramnegativen Bakterien schwerer säurefest machen als die grampositiven.

Es lassen sich zwei Beweise dafür erbringen, daß es sich bei der exogenen Säurefestigkeit um einen leicht reversiblen, an der Bakterienoberfläche sich abspielenden Prozeß handelt: 1. Gelingt es durch kurze Xylol- oder Ätheralkoholentfettung das Säurefestwerden zu verhindern. 2. Kann man das Phänomen der exogenen Säurefestigkeit auch an anorganischen Adsorbentien (ebenso wie an abgetöteten Bakterien) demonstrieren. Wenn man eine Schicht von Lanolin dünn ausstreicht und nach ZIEHL färbt, so finden sich im Präparat nirgends rot tingierte Stellen². Mengt man dagegen dem Lanolin Kaolin oder

¹ Eine Subcultur dieses Stammes wurde unserem Institute von Herrn Dr. TIEDEMANN freundlicherweise übersandt.

² GOTTSTEIN fand im Gegensatz zu unserer Beobachtung, daß sich Lanolin spezifisch mit den Tuberkelbacillenfarbstoffen anfärbt; diese Beobachtung gilt nach unseren Erfahrungen nur für sehr dicke Lanolinschichten.

Kieselgur bei, so sind besonders bei dem erstgenannten Stoff zahlreiche leuchtend rotgefärbte Schollen in dem Präparat zu sehen. Die Kieselgursphären und -krystalle färben sich nur blaßrot. Schickt man der Färbung eine Xylolentfettung voraus, so finden sich in dem ZIEHL-Präparat nur noch blau gefärbte Bestandteile. In ähnlicher Weise wie die genannten Stoffe kann man auch rote Blutkörperchen intensiv säurefest machen.

Fassen wir also zusammen: Bei der Säurefestigkeit von Bakterien sind zwei Formen zu unterscheiden: 1. Die endogene oder echte Säurefestigkeit; diese läßt sich durch kurze Einwirkung von Fettextraktionsmitteln nicht beseitigen (im Gegensatz zu den Ansichten älterer Autoren besitzen diese Bakterien wohl nicht nur eine lipoide *Hülle*, sondern einen in der Leibessubstanz festverankerten säurefesten Stoff, vgl. SCHLOSSBERGER, WEIL¹); 2. die exogene Säurefestigkeit: Diese beruht auf gewissen adsorptiven Eigenschaften der Bakterien (und anderer Stoffe); sie läßt sich durch eine der Färbung vorausgehende kurzdauernde Entfettung den Objekten leicht wieder entziehen. In der Fähigkeit, solche Fette adsorptiv zu binden, scheinen zwischen den einzelnen Bakterienarten gewisse Unterschiede zu bestehen. Die der Tuberkelbacillengruppe nahe verwandten Diphtheroiden — von denen einige Autoren sogar gelegentlich schwach säurefeste Exemplare beschrieben haben (KARWACKI und BOGACKA-GUTENTAG) — neigen in besonders hohem Maße zur adsorptiven Anlagerung von Fett an ihrer Oberfläche.

Bedenkt man, daß die säurefesten Saprophyten der Körperhaut sich mit Vorliebe an talgdrüsenreichen Stellen ansiedeln, so versteht sich, daß man gleichzeitig mit den „echten“ säurefesten auch exogen säurefeste Diphtheroide antreffen kann, deren Fortzuchtung als „Säurefeste“ fehlschlagen muß. Dieser Gesichtspunkt ist in ähnlicher Weise bereits von WEBER (1903) für das häufige Mißlingen der Smegmabacillenzüchtung verantwortlich gemacht worden. Die von ihm als „Smegmabacillen“ gezüchteten Stäbchen entsprachen in vieler Hinsicht dem Verhalten des oben ausführlich geschilderten Stammes „TIEDEMANN“. Auch von GOTTSTEIN und BIENSTOCK wurde als Ursache für die spezifische Färbbarkeit der Smegmabacillen die fettige Zusammensetzung des Nährbodens angesprochen. Die Differenzierungsmethode von BUNGE und TRANTENROTH zur Unterscheidung der Tuberkelbacillen von den Smegmabacillen (protrahierte Alkoholentfettung!) erfaßt wohl weniger die „echten“ tuberkelbacillenähnlichen Smegmabacillen (C. FRAENKEL) als diese Zwischenglieder der „lipophilen“ diphtheroiden Stäbchen. — Die Frage muß offen gelassen werden, ob nicht gewisse diphtheroide Stäbchen durch fortgesetzte Züchtung auf geeigneten fetthaltigen Nährböden auch endogen säurefest werden können.

Als praktische Folgerung aus den geschilderten Beobachtungen über exogene Säurefestigkeit empfiehlt es sich also, bei allen aus fetthaltigen Medien stammenden Materialien der Tuberkelbacillenfärbung eine Entfettung mit Xylol bzw. Äther-Alkohol vorzuschicken. Die gleiche Maßnahme ist besonders auch bei den vom Menschen stammenden Materialien zu treffen, die auf irgendeine Weise mit fettigen Substanzen in Berührung gekommen sind (Salben, Vaseline, Jodipin bei Bronchienfüllung (HOLMAN), ölige Röntgen-Kontrastmittel, Gleitstoffe für Katheter, ölige Abfuhrmittel usw.; s. auch VON GIESEN, SANFELICE).

¹ Zit. nach L. LANGE.

Ein anderes Phänomen, das mit den Oberflächenverhältnissen und der Säurefestigkeit der behandelten Bakteriengruppe in engem Zusammenhang steht, ist die von L. LANGE und NITSCHKE (1909) zuerst beobachtete Tatsache, daß man die säurefesten Bakterien in Lipoidlösungsmitteln durch „spezifische Adhäsion“ anreichern kann. Bringt man die wässrige Aufschwemmung eines Bakteriengemisches mit Ligroin, Benzin oder Chloroform zusammen, so sammeln sich die säurefesten Bakterien elektiv in der Grenzschicht zwischen Fettlösungsmittel und Wasser an (vgl. auch DOUGLAS und MEANWELL). Von den nicht-säurefesten Arten sollen nur die Bacillen der Diphtheriegruppe ein ähnliches Verhalten zeigen, was in einer gewissen Parallelität zu der oben geschilderten „exogenen Säurefestigkeit“ der Diphtheroiden steht. In gleicher Richtung liegen die Untersuchungen von S. und E. MUDD, welche im hängenden Tropfen eine isolierte Anreicherung säurefester Bacillen in der öligen Phase beobachten konnten: sog. positive Grenzflächenreaktion = Benetzung säurefester Keime durch neutrales Öl (Tricapryl). Mit Alkohol entfettete säurefeste Bakterien verlieren diese Fähigkeit; ebenso säurefeste Bakterien, die durch spezifisches Immenserum „sensibilisiert“ worden sind (vgl. auch REED und RICE).

Das Viehseuchengesetz aus dem Jahre 1912 empfiehlt für die mikroskopische Untersuchung von Milch auf Tuberkelbacillen einen Ausstrich vom Sediment. Wir stellten aber durch Zusatz von säurefesten Saprophyten zur Milch fest, daß sich erwartungsgemäß die Mehrzahl der säurefesten Keime in der oberen Fettschicht findet, während im Sediment diese Keime spärlicher vorhanden sind. Für den Nachweis der Tuberkelbacillen durch den Tierversuch wird an gleicher Stelle die Verarbeitung von Sediment und Fettschicht angeraten. Es würde sich nach unseren Beobachtungen auch für den mikroskopischen Nachweis eine Untersuchung dieser beiden Schichten empfehlen; in diesen Fällen wäre der Tuberkelbacillenfärbung eine Xylol- oder Äther-Alkoholentfettung (2 Minuten) vorauszuschicken, um nicht exogen säurefeste Bacillen mit „echtfärbigen“ Säurefesten zu verwechseln. (Die rein mikroskopische Unterscheidung zwischen Tuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten in der Milch ist oft unmöglich, in allen Zweifelsfällen muß Kultur und Tierversuch zur Entscheidung herangezogen werden, s. S. 109.)

Die lipoide oder lipid-eiweißartige Leibesstruktur der endogenen säurefesten Bakterien verleiht diesen nicht nur gegen die Entfärbung mit Säuren, Alkalien und Reduktionsmitteln eine große Widerstandsfähigkeit, sondern macht sie auch unempfindlich für die zur „Anreicherung“ verwendeten Stoffe wie Antiformin, Caporit, Formalin und die in letzter Zeit besonders von HOHN und LÖWENSTEIN zur Tuberkelbacillenreinzüchtung empfohlenen verdünnten Mineralsäuren¹. Neben anderen Unterscheidungsmerkmalen zur Trennung der Tuberkelbacillen von den säurefesten Saprophyten hat man auch versucht, die geringere Antiforminfestigkeit der nichtpathogenen Säurefesten zur Differentialdiagnose heranzuziehen (v. SPINDLER-ENGELSEN, STEGGEWENTZ, NAKAMURA u. a.). Aber auch hier stößt man auf dieselben Schwierigkeiten wie bei der färberischen Gruppentrennung: Es existieren Stämme, die nur eine sehr geringe Antiforminfestigkeit aufweisen; andererseits kommen aber auch wieder säurefeste Saprophyten vor, die den Tuberkelbacillen in dieser Hinsicht kaum nachstehen. Bei nicht allzu hohen Antiforminkonzentrationen (10—15%) und nicht übermäßig

¹ FISCHER bringt „zum Begriff der Säurefestigkeit“ folgende Nomenklatur in Vorschlag: „Säurefest“ sind solche Bakterien, die bei der Färbung gegenüber der Säureeinwirkung widerstandsfähig sind. „Säureresistent“ sind diejenigen Mikroorganismen, welche eine vorübergehende Säurebehandlung besser vertragen als andere Keime, um dann in neutralem Milieu weiterzuwachsen. „Säuretolerant“ sind solche Keime, die auch in saurem Milieu wachsen.

langer Einwirkung wird wohl bei den meisten säurefesten Saprophyten dieses Anreicherungsverfahrens mit Erfolg angewendet werden können. (Nähere Einzelheiten über die Antiforminfestigkeit und die Widerstandsfähigkeit gegen Säuren, Formalin, Metalle und bestimmte Farbstoffe siehe Abschnitt I. 2. und Anhang; vgl. auch L. LANGE.)

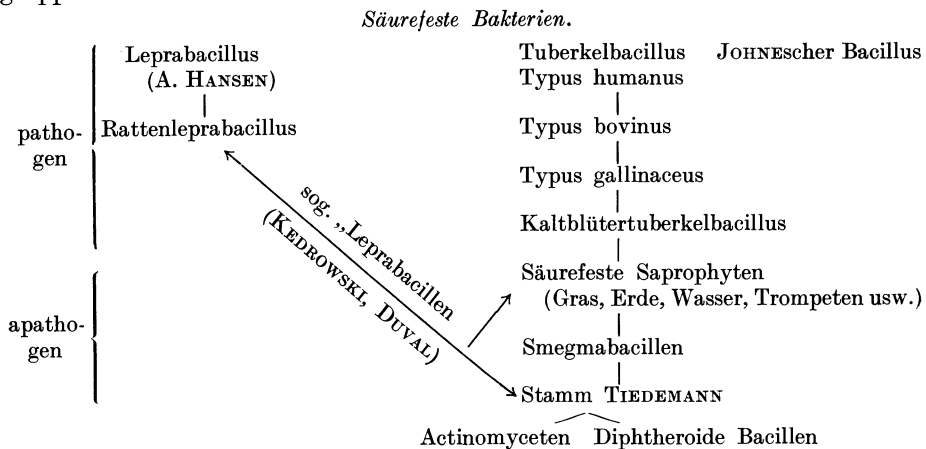
I. Systematik der säurefesten Saprophyten.

1. Vorkommen.

Die säurefesten Bakterien gehören zu den Spaltpilzen, die sich durch die Fähigkeit auszeichnen, unter besonderen Verhältnissen echte Verzweigungen zu bilden. Diese Gruppe, die in nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zu den Actinomyceten und den Corynebakterien steht, wurde von LEHMANN und NEUMANN mit dem botanischen Namen „Mykobakterien“ belegt.

Zu den pathogenen Vertretern der säurefesten Mykobakterien zählen die Tuberkelbacillen (Typus humanus, bovinus und gallinaceus), die Leprabacillen und von ausschließlich tierpathogenen Vertretern die „Paratuberkelbacillen“ (JOHNE¹), der STEPHANSKYSche Rattenleprabacillus, sowie die Kaltblütertuberkelbacillen, deren Abtrennung als besondere Gruppe allerdings von einzelnen Autoren nicht anerkannt wird. Den Kaltblütertb-bacillen am nächsten verwandt sind dann die *säurefesten Saprophyten*, über deren einzelne Untergruppen im folgenden ausführlich zu berichten sein wird. Die säurefesten Saprophyten werden besonders von französischen Autoren auch als „Pseudotuberkelbacillen“, von anderen als „Paratuberkelbacillen“ bezeichnet (POTET). Diese Nomenklatur ist aber irreführend, da der Name „Pseudotuberkulose“ bereits für bestimmte durch andere Bakterien hervorgerufene Krankheitsbilder vergeben ist. Die Bezeichnung „Paratuberkelbacillen“ wird heute fast ausschließlich für den Erreger der sog. hypertrophischen Enteritis, den JOHNESchen Bacillus gebraucht.

Folgendes Schema gibt einen Überblick über die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den einzelnen Vertretern der säurefesten Bakteriengruppe:



¹ Vgl. MIESSNER und BERGE, BOQUET, TWORT und CRAIG.

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen *Fundorte* der **säurefesten Saprophyten** aufgezählt (links); in der rechten Rubrik stehen die Autoren verzeichnet, die die betreffenden Keime beschrieben und gezüchtet haben:

Vorkommen	Autor
<i>1. In der unbelebten Natur und im Pflanzenreich.</i>	
Erde	{ HERR, KERSTEN, SÖHNLEIN, VIERLING, FREY und HAGAN, BÜTTNER, G. SEIFFERT
Leitungswasser (Ausflußhähne; Gummi- und Glasansätze an den Wasserhähnen, zentrale Rohrleitungen; Brunnen; Hochwasser- behälter)	{ BARRANNIKOW, BREM, BEITZKE, MCFAR- LAND, BURVILLE-HOLMES, BEARDSLY, CASE, SCHERN und DOLD, B. LANGE, MAIE, HEY- MANN und SEIDEL, EICHBAUM
Destilliertes Wasser	{ BREM, v. LEHMANN, BURVILLE-HOLMES, MCFARLAND, BEARDSLY, CASE
Gullyschlamm, Abwasser	B. LANGE, ABEL
Süß- und Salzwasserbehälter	BARRANNIKOW
Froschbehälter, Aquarien	POSCHARYSKI, WEBER und TAUTE
Gräser, Grassamen, Getreidekörner, Heu, Heustaub	{ MOËLLER, HERR, HAPPICH, DIEUDONNÉ und LUBARSCHE
Straßenstaub, Sägespäne	HAPPICH
Staub von Tierställen	BREM, SCHWABACHER ¹
Wohnungsstaub, „Luftstaub“	EICHBAUM
Moos	WEBER und TAUTE
Torf	BÜTTNER
Rüben	BUGGE und KIESIG
Kinderspiel-Sandhaufen	MOELLER
Konserven	TOWNSEND
Trompeten („Blech“- und Holzblas- instrumente)	{ JAKOBITZ und KAYSER, HEYMANN und SEIDEL, B. LANGE, SCHMITZ, MERTEN, EICH- BAUM
<i>2. Bei Tieren und in tierischen Produkten.</i>	
Normale Frösche	WEBER und TAUTE, B. LANGE
Normale Kaninchen (Venenblut)	SCHWABACHER ² , BACMEISTER
Innere Organe normaler Meerschweinchen (bei Rübenfütterung)	{ W. SEIFFERT
Fliegen	HOHN
Smegma praeputii von Rindern	NEUFELD
Präputialdrüsen einer Ratte	GALLI-VALERIO
Anal- und Scheidengegend von Kühen, Meerschweinchen, Hunden, Ratten	{ COWIE
Mageninhalt von Kühen	BÜTTNER
Mist, Dung, Tierkot	{ SEVERIN, CAPALDI, FERRAN, OLT, MOËLLER, HERR, BERTANI, KROEGER
Milch, Butter	{ RABINOWITSCH, PETRI, TOBLER, HORMANN und MORGENROTH, CARNEVALI, HESS, KAISER
Huhn: Kloake, Eileiter, Ei	KLIMMER, KNORR
Mammappropf einer milchenden Kuh	NEUFELD
Mastitis bei einer Kuh	DE JONG
Absceßleiter bei einer Kuh („Pseudoperl- sucht“)	{ MOËLLER

¹ Nach einer brieflichen Mitteilung.

² Nach einer brieflichen Mitteilung.

Vorkommen	Autor
<i>3. Beim Menschen und im menschlichen Untersuchungsmaterial.</i>	
a) Beim Gesunden.	
Smegma (Präputium, Vulva, Analfalten)	{ ALVAREZ und TAVEL, MATTERSTOCK, KLEMPERER, LENHARTZ, ABEL, LASER, CZAPLEWSKI, NEUFELD, BITTER, C. FRAENKEL, GOTTSTEIN, BIENSTOCK, WEBER und TRANSTENROTH, WEBER, LAABS, DAHMS, BRERETON und SMITT, YOUNG und CHURCHMAN
Haut (Achselfalte, Zwischenzehenfalten, Nabelgrube, Ellenbeuge, Kniekehle)	} MATTERSTOCK, MOËLLER, EICHBAUM
Urin	MARPMANN, LASER, LAABS
Stuhl	MIRONESCU, FERRAN ¹ und STRASBURGER ²
Nasenschleim	KARLINSKI, LAABS
Mundhöhle (Zunge, Tonsille, bezw. Mandel- pfröpfe, Zahnbelag)	MOËLLER, LAABS, RORIDA und SIMONI, MARZINOWSKI, BECK, MOLLY, G. MAYER ³
Blut	{ POPPER, BODART und SCHINDLER, SCHWABACHER, E. LOEWENSTEIN (TORRI)
Cerumen	GOTTSTEIN, LAABS, BITTER
Mund-, Augen-, Nasenwinkelsekret (Comedonen)	} LAABS
b) Beim Kranken.	
Sputum bei Bronchitis	MOËLLER, OHLMACHER ⁴ , LICHTENSTEIN
Sputum bei chronischer Lungenerkrankung nach Kampfgasvergiftung	} NÈGRE, VALTIS und LABERNADIE
Lungengangrän und Lungenabsceß	{ PAPPENHEIM, A. FRAENKEL, RABINOWITSCH, FOLLI
Bronchiectasen	GUTMANN
Chronische Bronchopneumonie	BIRT und LEISHMANN ⁴ , OPHÜLS ⁵
Eiter bei Otitis media	DE SIMONI
Absceßeiter (Spritzenabsceß)	BRUYNOGHE und ADANT
Beckenabsceßeiter	MAYER ⁶
Ozaena	ALEXANDER
Rückenphlegmone bei Decubitus	} BENDER
Appendicitis	DIETRICH
Mesenterialcyste	MOËLLER, BEAVEN und BAYNE-JONES ⁷
Ovarialcyste mit Fistelöffnung in den Darm	} MEZINESCU
Pleuraexsudat	PICK
Talgdrüsenepitheliom	RABINOWITSCH (s. S. 119), SAENZ
Carcinome und Sarkome	TIEDEMANN
Acne conglobata	POPPER, BODART und SCHINDLER
Blut bei Tuberkulösen	HARVEY PIRIE ⁸
Blut bei Chorioretinitis	s. S. 97.
Blut bei Leichen (ohne Tuberkulose)	
Leichenorgane bei Miliartuberkulose (Milz, Krebsmetastasen)	
Leprome	

Bei den vorstehend aufgezählten säurefesten Bakterien handelt es sich zweifelsohne in zahlreichen Fällen um die gleichen Typen, denen je nach dem

¹ und ² zit. nach MIRONESCU.

³ Siehe MOLLY: Ref. Zbl. Bakter. I. 59, 72 (1914).

⁴, ⁵ und ⁶ s. RABINOWITSCH.

⁷ und ⁸ s. L. LANGE: Die Tuberkelbacillen.

Fundort besondere Namen zuerteilt worden sind. Eine ähnliche Auffassung vertritt auch E. A. KRAUSE.

Die ungeheure Verbreitung der säurefesten Saprophyten wird im Einzelfalle oft die Entscheidung erschweren, ob die betreffenden Keime an dem Fundort sich primär angesiedelt haben oder ob sie erst sekundär dorthin verschleppt worden sind, ohne dort selbst gewachsen zu sein.

Das häufige Vorkommen von säurefesten Mikroorganismen im Erdboden wurde durch die eingehenden Untersuchungen von HERR, KERSTEN, SÖHNGEN, VIERLING bekannt. Ebenso haben FREY und HAGAN, die 100 Proben amerikanischen Bodens untersuchten, den regelmäßigen Befund von säurefesten Stämmen im Erdboden erheben können. (Mit einer besonderen Anreicherungsmethode, in Anlehnung an das SÖHNGENSche Verfahren (s. S. 123) züchteten diese Autoren ausschließlich thermophile säurefeste Stämme.) — In früheren Arbeiten haben wir wahrscheinlich gemacht, daß auch die Besiedlung der Wasserhähne mit säurefesten Saprophyten auf eine Infektion mit aus der Erde stammenden säurefesten Stäbchen zurückzuführen ist. Wenn wir auch nach unseren neuesten Beobachtungen über das Vorkommen von säurefesten Mykobakterien in der Luft und im Staube eine „exogene“¹ Wasserhahninfektion nicht immer ausschließen können, so dürfte doch der Infektionsweg über das Leitungsnetz als der häufigere anzusehen sein; für diese Ansicht spricht auch der Umstand, daß wir auch in geschlossenen, sicher staubgeschützten, zentral gelegenen Leitungsabschnitten mehrfach diese Keime mikroskopisch und kulturell nachweisen konnten. Die säurefesten Erdkeime gelangen durch irgendwelche Bodenundichtigkeiten, grobe natürliche Spaltbildungen, vielleicht auch durch gewisse Erdbewohner wie Regenwürmer oder bei Rohrbrucharbeiten und Brunnenbauten in die tieferen Erdschichten und von dort in das Wasserleitungsnetz. Dank ihrer schützenden lipoiden Leibessubstanz vermögen die Säurefesten im Unterschied zu vielen anderen Keimen in lebensfähigem Zustande bis an die Ausflußöffnung zu gelangen. Dort finden sie durch die günstigeren Temperatur- und Sauerstoffverhältnisse, wohl auch durch Spuren der Hahndichtungsfette, und unter dem besonderen Reizeinfluß des Metalles am Wasserhahn, Gelegenheit zur Vermehrung; zum mindesten ist das Metall aber für ihre isolierte Vermehrung von Bedeutung, da sie im Unterschied zu den meisten anderen Mikroorganismen gegen oligodynamische Metalleinflüsse recht widerstandsfähig sind (B. LANGE, EICHBAUM, BÜHRMANN). Bei ihrem sehr anspruchslosen Stoffwechsel vermögen sie auch mit den geringen Nährstoffmengen auszukommen, die ihnen durch das Wasser selbst oder auch durch die Dichtungsfette der Hähne, ja sogar durch flüchtige Kohlen- und Stickstoffverbindungen der Luft zugeführt werden (vgl. H. BRAUN, STAMATELAKIS, GOLDSCHMIDT und KONDO).

Das Vorkommen des säurefesten Stäbchen in der *Wasserleitung* wurde zum ersten Male von BARANNIKOW beschrieben; allerdings hielt dieser Autor die im Wasser gefundenen Säurefesten ebenso wie die in der Milch und im Smegma vorkommenden säurefesten Bakterien für identisch mit echten Tuberkelbacillen. Die Bedeutung der säurefesten Wasserstäbchen wurde erst von BREM und BEITZKE richtig erkannt. Bei Nachprüfung der Befunde ROSENBERGERS, der im Blute von Tuberkulösen regelmäßig „Tuberkelbacillen“ nachweisen konnte,

¹ D. h. durch die Luft.

beobachtete BREM eine auffallende Diskrepanz zwischen den negativen Ergebnissen der Tierversuche und den positiven der rein mikroskopischen Blutuntersuchungen. Er kam daher auf den Gedanken, die bei der Blutentnahme verwendete Citratlösung näher zu untersuchen und fand diese reichlich mit säurefesten Stäbchen infiziert; die gleichen Keime konnte er in beträchtlicher Menge auch in dem destillierten Wasser des Laboratoriums, sowie in den Wasserleitungshähnen nachweisen. BREM führte die Infektion dieser Flüssigkeiten auf eine Verunreinigung durch den Staub der Tierställe zurück. In gleicher Weise glaubten MCFARLAND, BURVILLE-HOLMES, BEARDSLY und CASE, daß die säurefesten Keime *aus der Luft* in das Wasser hineingeraten. In frischem destilliertem Wasser oder „frischem Wasser jeder Art“ konnten sie diese Keime ebensowenig finden wie in altem Wasser, das vor jeder Verunreinigung geschützt war. Im Staub auf den Flaschen waren keine säurefesten Keime nachweisbar. Die Autoren glaubten daher, daß die betreffenden Keime erst in dem neuen Milieu die Eigenschaft der Säurefestigkeit gewinnen: da bis zur Annahme dieser Eigenschaft einige Zeit vergeht, finden sich die säurefesten Bakterien erst in altem Wasser. Züchtungsversuche mit diesen Mikroorganismen mißlangen. Auch von anderen Autoren (A. v. LEHMANN u. a.) ist gelegentlich über das Vorkommen von säurefesten Stäbchen in destilliertem Wasser berichtet worden. Im Unterschied zu diesen Veröffentlichungen gelang es CLIFFORD niemals, säurefeste Keime im destillierten Wasser nachzuweisen, auch wenn die Flaschen längere Zeit der Verunreinigung durch den Staub von Tierställen ausgesetzt waren. Ebenso wenig konnten wir in 13 Proben frischen und älteren destillierten Wassers, das an den verschiedensten Stellen entnommen war, säurefeste Bakterien finden. Auch in monatelang offenstehenden Wassergläsern¹, die wir im Tierstall, Laboratorium und Hörsaal postiert hatten, gelang uns nicht der Nachweis dieser Keime. Dagegen konnten wir in einem offenen Gefäß, das wir mit der SÖHNGENSCHEN Nährflüssigkeit (s. u.) gefüllt und im Laboratorium aufgestellt hatten, Wachstum von zahlreichen säurefesten Stäbchen erzielen. In einem anderen Versuch beimpften wir denselben synthetischen Nährboden mit Zimmerstaub und konnten auch hier säurefeste Stäbchen in nicht geringer Menge beobachten. Wir sind zur Zeit mit der Reinzüchtung dieser Keime beschäftigt. H. SCHWABACHER (London) ist, nach einer mündlichen Mitteilung, die Kultivierung von säurefesten Bakterien aus dem Staub von Tierställen geglückt; sie bediente sich hierbei des Ligroin-Anreicherungsverfahrens (s. o.).

Auf Grund dieser Beobachtungen ist also an einem Vorkommen von säurefesten Bakterien in der Luft nicht zu zweifeln; allerdings scheinen sie dort in sehr geringer Menge vorhanden zu sein, da uns erst durch besondere Anreicherungsverfahren ihr Nachweis gelang. Damit müssen wir auch die von uns bisher vertretene Ansicht von der Wasserhahninfektion durch das Leitungsnetz dahin erweitern, daß auch eine „Luftinfektion“ in Betracht zu ziehen ist. Unsere Behauptung, daß die säurefesten Wasserleitungsbacillen letzten Endes aus der Erde stammen, wird dadurch nicht erschüttert.

Über die Herkunft der verschiedenen säurefesten Bakterien an *Gräsern und anderen Pflanzen*, in *Milch und Butter* usw. läßt sich kaum etwas sicheres aussagen, zumal die einzelnen dort gefundenen Typen sich weder durch morphologische, kulturelle noch serologische Merkmale in charakteristischer Weise

¹ Mit sterilisiertem Leitungswasser.

voneinander unterscheiden. Die verschiedenen Unterarten der säurefesten Bakterien sind, soweit aus den bisherigen Beobachtungen ersichtlich ist, nicht an ein bestimmtes Substrat gebunden; so begegnen wir bereits in der Erde allen verschiedenen Typen von kürzeren und längeren säurefesten Stäbchen, von feucht und trocken wachsenden, von farblosen und intensiv gefärbten Stämmen, von thermophilen säurefesten Bakterien und solchen, die ausschließlich bei niedriger Temperatur wachsen¹, kurzum wir finden bei diesen Erdbewohnern alle die Merkmale, die zur morphologischen Unterscheidung der in den verschiedensten Substraten vorkommenden Säurefesten geltend gemacht worden sind. So könnte man geradezu von einem Kreislauf der säurefesten Stäbchen in der Natur sprechen; an einzelnen Etappen dieses Prozesses findet dank der günstigen Lebensbedingungen eine Vermehrung dieser Keime statt, während in anderen Abschnitten ein bloßes Verschleppwerden in Betracht kommt. Bei der Vermehrung in einem bestimmten Substrat könnten dabei besondere Milieuverhältnisse dem isolierten Wachstum *einer* bestimmten Unterart förderlich sein. Betrachten wir den Erdboden wieder als den Ausgangspunkt, so gelangen die säurefesten Bakterien zunächst in das Wasser oder auf die als Futtermittel dienenden Gräser und anderen Pflanzen und von dort in den Darm des Weideviehs, den sie dank ihrer großen Widerstandsfähigkeit ungeschädigt verlassen. Die Möglichkeit der Milchinfektion ist somit auch verständlich, damit das Vorkommen in der Butter usw., usw.

In ähnlicher Weise kann auch das Vorkommen von säurefesten Keimen auf der Körperoberfläche des Menschen erklärt werden. Die hier nachweisbaren Keime stammen möglicherweise aus dem mit säurefesten Stäbchen fast regelmäßig infizierten Wasser (EICHBAUM); besonders an den fett- und talgdrüsenreichen Stellen der Haut (Achselhöhle, Leistenbeuge, Zwischenzehenfalten, Nabelgrube, Smegma praeputii et vulvae) finden sie Gelegenheit zur Vermehrung.

Nach Ansicht der älteren Autoren (BIENSTOCK, GOTTSTEIN, BITTER) gewinnen die Smegmabacillen erst durch die fettige Beschaffenheit des Nährbodens ihre Säurefestigkeit. Aus diesem Grunde hielt auch WEBER die Fortzüchtung säurefester Smegmabacillen auf gewöhnlichen Nährböden für unmöglich (s. o.)². NEUFELD unterschied bei den Smegmabacillen „mindestens zwei Arten“: 1. Die *diphtheroide* Art, die relativ wenig säurefest und ziemlich alkoholempfindlich ist. Diese Bakterien sind ziemlich leicht zu züchten und verlieren in Subkulturen ihre Säurefestigkeit in weitgehendem Maße. Neben diesen schwach säure- und alkoholfesten Smegmabacillen kommen aber auch „Diphtheroide“ mit großer Widerstandsfähigkeit gegen entfärbende Stoffe vor. 2. Die zweite Hauptgruppe der Smegmabacillen wird durch die „*tuberkelbacillenähnlichen Smegmabacillen*“ repräsentiert. Diese sind im allgemeinen sehr alkohol- und säurefest und lassen sich nur sehr schwer züchten. NEUFELD glückte es, auf Harn- und Ascites-Agarplatten eine Vermehrung dieser Keime zu erzielen; die Reinzüchtung mißlang aber. FRÄNKEL, der im wesentlichen dem NEUFELDSchen Einteilungsprinzip folgt, erkennt nur die „tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen“ als die „eigentlichen“ Smegmabacillen an; diese sind nach seiner Ansicht überhaupt noch nicht gezüchtet worden. BITTER beschrieb bei den von ihm im Smegma mikroskopisch nachgewiesenen säurefesten Keimen *acht* verschiedene Typen.

In entsprechender Weise wie bei den säurefesten Hautstäbchen ist auch das gelegentliche Vorkommen von säurefesten Bakterien in der Mundhöhle (Zahnbelag, Tonsille, Zunge) durch eine Infektion mit Leitungswasser oder mit Milch

¹ D. h. in den ersten, nicht passierten Kulturen s. S. 103.

² Nach Ansicht anderer Autoren soll die Reinzüchtung der Smegmabacillen deshalb meist mißlingen, weil diese Bakterien in dem fettigen Substrat bereits abgestorben seien.

und Butter, vielleicht auch durch andere roh genossene Nahrungsmittel zu erklären¹. Auch die säurefesten Stäbchen, die in gebrauchten Blechblasinstrumenten mit Regelmäßigkeit gefunden werden — wobei für ihre Vermehrung vielleicht die bei der Reinigung gebrauchten Fette und der Metallreiz eine wesentliche Rolle spielen —, stammen wohl letzten Endes aus dem Wasser (B. LANGE, NEISSER, MERTEN, EICHBAUM). Die Trompeteninfektion kann dabei entweder direkt durch die Wasserreinigung erfolgen oder die säurefesten Keime gelangen erst via Mundhöhle in die Trompetenmundstücke und von da in die „Züge“.

Die bei Lungengangrän und Lungenabscessen gefundenen säurefesten Stäbchen sind auf die Aspiration eines mit säurefesten Stäbchen infizierten Materials (Speiseteile, Mundhöhleninhalt oder ähnliches) zurückzuführen. Ob hierbei gelegentlich auch aus der Luft (Staub) die säurefesten Stäbchen in die erkrankte Lunge gelangen und in dem an fettähnlichen Zerfallsprodukten reichen Gewebe sich ansiedeln können, bleibe dahingestellt².

Auch die von WEBER und TAUTE bei gesunden Kaltblütern gefundenen apathogenen Säurefesten, die von B. LANGE auch aus dem Rückenlymphsack und den Lebern normaler Frösche gezüchtet wurden, stammen wohl aus dem Wasser der Umgebung; auch wir konnten in den Aquarien von zahlreichen Kaltblütern im Frankfurter Zoologischen Garten regelmäßig säurefeste Stäbchen oft in sehr erheblicher Menge nachweisen. B. LANGE nimmt an, daß diese Keime in der Regel ein saprophytisches Dasein im Froschkörper fristen und nur bei besonderen Schädigungen des Tierorganismus eine wesentliche Vermehrung erfahren. Eine von den übrigen säurefesten Saprophyten getrennte Gruppe von „Kaltblüter-Tuberkelbacillen“ erkennen WEBER, TAUTE und B. LANGE nicht an. Wie weit diese Ansicht zutreffend ist, wird weiter unten näher auszuführen sein. In ähnlicher Weise wie die genannten Autoren will W. SEIFFERT auch in den inneren Organen gesunder Meerschweinchen, die mit Rüben³ gefüttert waren, säurefeste Stäbchen gefunden haben; eine Kultivierung über mehrere Passagen gelang ihm hierbei nicht; SEIFFERT konnte nur „hie und da“ eine Vermehrung in Form kleinster tröpfchenartiger Kolonien auf Endoagar beobachten (Subkulturen gingen nicht an). Die Behauptung über das Vorkommen von apathogenen und pathogenen Keimen in den Geweben gesunder Organismen taucht in der neueren bakteriologischen Literatur immer wieder auf („Stille Infektion“, vgl. auch die Befunde LÖWENSTEINs über das Vorkommen von säurefesten Saprophyten und echten Tuberkelbacillen im Blute Gesunder; ebenso TORRI, POPPER, BODART und SCHINDLER). Ehe man berechtigt ist, auf Grund dieser noch recht seltenen Befunde, die bisherige Vorstellung von der Sterilität normaler Organe aufzugeben, bedarf es wohl noch weiterer ausführlicher Untersuchungen.

Bevor wir nun zu einer genaueren Beschreibung der einzelnen morphologischen, kulturellen und serologischen Eigenschaften der behandelten Mikro-

¹ Wir konnten in einer Zahnbürste und im Mundspülwasser gelegentlich säurefeste Keime mikroskopisch nachweisen.

² Bei diesen Fällen wird man, abgesehen von den Tuberkelbacillen, auch das Vorkommen anderer, unter Umständen säurefester Arten wie Actinomycyten und Streptotricheen in Betracht ziehen müssen.

³ Säurefeste Stäbchen in Rüben wurden von BUGGE und KIESIG nachgewiesen.

organismen übergehen, müssen noch zwei Bakteriengruppen besprochen werden, deren systematische Stellung in der Gruppe der säurefesten Bakterien recht umstritten ist: die *Leprabacillen* und die *Kaltblütertuberkelbacillen*.

a) *Leprabacillen*.

Bei der Züchtung des Lepraerregers ist man in einer besonders schwierigen Lage, weil es noch nicht einwandfrei gelungen ist, mit den von menschlichen Lepromen gewonnenen säurefesten Bakterien beim Tier ein entsprechendes Krankheitsbild zu erzeugen. Es sind zwar verschiedentlich in der neueren Literatur Beobachtungen mitgeteilt worden, daß man — abgesehen von den Anthropoiden — auch bei Ratten und Mäusen solche Übertragungen vornehmen kann, aber die Akten über diese Beobachtungen sind noch nicht geschlossen. Das Problem wird weiter dadurch erschwert, daß man bei Ratten häufig „spontane Lepraerkrankungen“ finden kann, als deren Erreger auch ein säurefestes Stäbchen angesehen wird (STEFANSKY, RABINOWITSCH); die Identität dieses Keimes mit dem menschlichen Lepraerreger ist aber mehr als fraglich. Gewisse serologische Beziehungen dieses Bakteriums zu den menschlichen Leprabacillen¹ besagen dabei wenig, da innerhalb der ganzen Gruppe säurefester Mykobakterien eine enge Receptorengemeinschaft besteht (s. u.).

SHIGA, JADASSOHN und KLINGMÜLLER vertreten (bis zum Jahre 1930) die Ansicht, daß die Züchtung des echten Lepraerregers bisher nicht mit Sicherheit geglückt sei. Wenigstens bereitet die fortlaufende Kultivierung dieses Krankheitserregers über mehrere Passagen noch unüberwindliche Schwierigkeiten. Über die 5. Subkultur scheint bisher kein Untersucher (bei den echten Leprabacillen) hinausgekommen zu sein; eine *Vermehrung* dieser Bacillen in den letzten 3 Passagen läßt sich dabei kaum mehr beweisen. In diesen Fällen handelt es sich wahrscheinlich um ein rein mechanisches Weiterschleppen der Keime von früheren Kulturen her (vgl. SHIGA², KEIL und UNNA², SONNENSCHNEIN², WALD², EICHBAUM, MARCHOUX, MARKIANOS und CHORINE).

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen muß es wundernehmen, daß — von so zahlreichen Autoren aus Lepromen säurefeste Bakterien gewonnen wurden, deren Reinkultivierung und konstante Weiterzüchtung ohne Mühe gelang (KEDROWSKI, BORDONI-UFFREDUZZI, WALKER und SWEENEY, DUVAL und WELLMANN, DUVAL und HARRIS, DUBARD, CLEGG, WALKER, WATANABE, HARASAWA und ONO, WHERRY, WOLBACH und HONEIJ, LEVY, MACHOW, CZAPLEWSKI; vgl. auch JADASSOHN², KLINGMÜLLER², KÖHLER). Alle diese, morphologisch den Diphtheroiden nahestehenden und mehr oder weniger säurefesten Bacillen haben die Eigenschaft, sich auf gewöhnlichen Nährböden bei 22—37° als üppige, zum Teil farbstoffbildende Kolonien zu vermehren. Sie zeigen also die gleichen Merkmale wie die bekannten säurefesten Saprophyten (s. u., vgl. auch BAYON). Eine Möglichkeit, diese „Leprabacillen“ auf kulturellem Wege oder mit Hilfe serologischer und tierexperimenteller Methoden von den nicht-pathogenen Säurefesten zu trennen, existiert bisher nicht. Nach R. KRAUS sind „die Kulturen zum großen Teil verschieden, trotzdem glaubt jeder Autor

¹ Die serologische Verwandtschaft (s. u.) bezieht sich auch auf die aus „echten Leprabacillen“ hergestellten Antigene, die durch Verarbeitung eines an HANSENSchen Bacillen reichen Lepromknotens gewonnen werden.

² Literatur s. bei EICHBAUM: Z. Immun.forsch. 74, 31 (1932).

im Besitze der echten Leprakultur zu sein“. Am ehesten scheint nach der Ansicht von KRAUS die Kultur von KEDROWSKI, die auch eine gewisse Tierpathogenität besitzt, mit der Lepra in engerem ätiologischen Zusammenhang zu stehen.

Die Frage bleibt offen, wieso es so relativ häufig gelingt, aus Lepromen säurefeste Stämme zu züchten, deren Identität mit dem eigentlichen Lepraerreger in den meisten Fällen stark in Zweifel gezogen werden muß. R. KRAUS vertritt den Standpunkt, daß bei der menschlichen Lepra möglicherweise nicht ein sondern mehrere Erreger in Betracht kommen — ähnlich wie bei der bacillären Ruhr. Uns erscheint eine andere Erklärung für das häufige Vorkommen dieser Keime zunächst wahrscheinlicher. Die meisten Züchtungen von solchen gutwachsenden „Leprabacillen“ wurden aus Lepromknoten der Haut gewonnen. Nun wissen wir durch die Untersuchungen MOËLLERS und LAABS sowie auch aus eigenen Beobachtungen, daß säurefeste Keime auf der Haut ziemlich verbreitet sind. (Wir selbst konnten aus den Hautschuppen der Kniekehle eines Gesunden einen Stamm züchten, der sich in seinem morphologischen und kulturellen Verhalten in nichts von den bekannten „Lepraerregern“ unterscheidet.) — Da wir ferner wissen, daß diese säurefesten Bakterien sich mit Vorliebe in zerfallendem Gewebe (Fettsäuren, Cholesterin!) wie Lungenabscessen und Lungengangrän, in ulcerierten Carcinomen und Sarkomen (MEZINESKU) oder in geschwürigen syphilitischen Primäraffekten ansiedeln, so kann es nicht erstaunen, daß sich entsprechende Keime auch in leprösen Hautveränderungen nachweisen lassen. Man muß also damit rechnen, daß neben den HANSENSchen Bacillen, deren ätiologische Bedeutung für die Lepra wohl außer Zweifel steht, noch gewisse saprophytische Vertreter der säurefesten Bakteriengruppe in den Krankheitsherden der Haut zu finden sind.

Eine gewisse Parallelität hierzu bietet die bekannte Tatsache, daß bei Diphtherie in dem erkrankten Gewebe neben den pathogenen Keimen häufig auch die saprophytischen, nahverwandten Pseudodiphtheriebacillen vorkommen. Man könnte in diesen Fällen an eine besondere Beschaffenheit des Nährbodens denken, der für die bevorzugte Ansiedlung einer bestimmten Bakteriengruppe, und zwar ihrer pathogenen wie saprophytischen Vertreter — günstige Ansiedlungsmöglichkeiten schafft.

b) Die Kaltblütertuberkelbacillen.

Nachdem im Jahre 1889 SILBEY zum ersten Male eine spontane Reptilientuberkulose beschrieben hatte, konnten BATAILLON, DUBARD und TERRE aus dem Bauchhöhlentumor eines Karpfens säurefeste Stäbchen gewinnen, die auch bei Weiterverimpfung für Kaltblüter pathogen waren. In der Folge wurden bald auch bei anderen Kaltblütern säurefeste Stäbchen gefunden, die aus „spezifischen“ Krankheitsprodukten der betreffenden Organismen gezüchtet wurden (KÜSTER, LICHTENSTEIN, LEDOUX-LEBARD, SUTHERLAND, FRIEDMANN, MOËLLER, PIORKOWSKI, ARONSON, MAÏE, RABINOWITSCH u. a.). Über die Typeneigenart dieser Bakterien herrschen bis heute noch sehr widersprechende Ansichten. So glaubt z. B. FR. FR. FRIEDMANN, daß es sich bei seinem „Schildkrötentuberkelbacillus“, den er aus der Lungenkaverne einer „tuberkulösen“ Schildkröte züchtete, um umgewandelte humane Tuberkelbacillen handelt; die humanen Bacillen sollen durch das Sputum eines tuberkulösen Wärters in das Aquarium gelangt sein und von da aus die Schildkröte infiziert haben.

Durch Tierpassage über die Schildkröte hat, nach FRIEDMANNs Auffassung, der ursprünglich menschenpathogene Bacillus seine Virulenz eingebüßt. In ähnlicher Weise hielt auch MOËLLER seine Blindschleichtuberkelbacillen für avirulent gewordene humane Tuberkelbacillen. Er hatte das betreffende Tier mit tuberkulösem Sputum infiziert und ein Jahr danach aus dessen Organen die Blindschleichtuberkelbacillen gezüchtet. (Später erwog MOËLLER allerdings auch die Möglichkeit, daß das Tier bereits vorher an einer spontanen Kaltblütertuberkulose erkrankt gewesen sei.) Diese Anschauungen wurden auch durch die Untersuchungen von LUBARSCH, HERZOG, DIEUDONNÉ u. a. gestützt, welche eine Virulenzabschwächung humaner Tuberkelbacillen durch Kaltblüterpassage beobachten zu können glaubten. Auch KÜSTER vertritt die Ansicht, daß Hühner- und Menschentuberkelbacillen zum Teil wenigstens ihre Virulenz für Warmblüter durch Kaltblüterpassage einbüßen können. KÜSTER infizierte Frösche, Blindschleichen und Eidechsen mit Warmblüterbacillen und konnte nach Monaten neben diesen warmblüterpathogenen Typen häufig säurefeste Bacillen gewinnen, die bei Zimmertemperatur wuchsen und sich auch sonst wie seine „Froschtuberkelbacillen“ verhielten. Er folgert: „Ob es sich bei diesen letzteren um umgewandelte Warmblütertuberkelbacillen handelte, kann ich mit Bestimmtheit auf Grund meiner Versuche nicht behaupten, halte es aber für wahrscheinlich, da einmal Untersuchungen von gesunden Kontrolltieren diese Bacillen vermissen ließen und weiterhin eine Stallinfektion nach Möglichkeit ausgeschlossen war.“ Ebenso hält KLOPSTOCK die Umwandlung der Warmblütertuberkelbacillen in den Typus der Kaltblütertuberkulose für möglich.

Gegenüber diesen Behauptungen stehen die Beobachtungen von WEBER und TAUTE, sowie B. LANGE¹, die in nicht seltenen Fällen auch in den Organen gesunder Kaltblüter diese säurefesten, bei niederer Temperatur wachsenden Bakterien nachweisen konnten. Sie glauben daher, daß die anderen Autoren dadurch irregeleitet worden sind, daß sie nicht „umgewandelte“ Warmblütertuberkelbacillen, sondern die schon normalerweise saprophytisch vorkommenden Säurefesten herausgezüchtet haben. Diese in der Umgebung und auch im Inneren von Kaltblütern lebenden säurefesten Keime zeigen nach B. LANGES Untersuchungen weder für Kalt- noch Warmblüter eine wesentliche Tierpathogenität (s. u.), insbesondere sind sie nicht imstande, selbst bei Verimpfung größerer Dosen, eine *progredivente* Knötchenkrankheit hervorzurufen². Ebenso wenig soll der FRIEDMANNsche Schildkrötentuberkelbacillus irgendwelche bemerkenswerten tierpathogenen Eigenschaften besitzen.

Da sich die aus den Kaltblütern gezüchteten säurefesten Stämme (einschließlich der FRIEDMANNschen Bacillen) weder im morphologischen oder kulturellen, noch im tierpathogenen Verhalten irgendwie wesentlich von den übrigen bekannten säurefesten Saprophyten unterscheiden, hält B. LANGE die *Aufstellung eines besonderen Typus der Kaltblütertuberkulose nicht für gerechtfertigt*.

¹ Vgl. auch Calmette.

² Daß bei besonderen schädigenden Einflüssen nach B. LANGES Ansicht die säurefesten Saprophyten sich auch im Kaltblüter vermehren können, wurde bereits oben (S. 96) erwähnt. — KÜSTER hält es für möglich, daß die Passageversuche mit „Kaltblütertuberkelbacillen“ von WEBER, TAUTE und B. LANGE deshalb negativ ausfielen, weil vielleicht die verwendeten Frösche bereits eine spontane Kaltblüter-tb-infektion in sich trugen und so — ähnlich wie bei Warmblütern — gegen eine Superinfektion gefeit waren.

Damit im Widerspruch stehen die Beobachtungen derjenigen Autoren, welchen es gelang, mit den aus erkrankten Kaltblütern gewonnenen Kulturen progrediente „Tuberkulosen“ („Knötchenkrankheiten“) hervorzurufen (KÜSTER, LICHTENSTEIN, MAÏE). MACHENS hebt auf Grund eigener Untersuchungen hervor, daß die Pathogenität gewisser Kaltblüterstämme streng spezifisch für ganz bestimmte Tierspezies ist. So soll z. B. der FRIEDMANNsche Bacillus gerade gegenüber der griechischen Landschildkröte stark virulente Eigenschaften besitzen, während er bei anderen Kaltblütern keine Tuberkulose hervorrufen könne. Auf diese Weise glaubt MACHENS die meisten negativen Impfresultate anderer Autoren erklären zu können.

Es muß bei den zahlreichen erfolglosen Übertragungsversuchen der Kaltblütertuberkelbacillen auf entsprechende Versuchstiere auch in Betracht gezogen werden, daß solche Stämme unter Umständen ihre Pathogenität einbüßen können. Ein solches Vorkommnis konnte z. B. KÜSTER bei seinem ursprünglich sehr pathogenen Froschtuberkelbacillus beobachten. Da sich die Kaltblütertuberkelbacillen in ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten¹ in nichts Wesentlichem von anderen säurefesten Saprophyten (säurefeste Wasserstämme, Trompetenbacillen, Erdbacillen, Grasbacillen) usw. unterscheiden, ist bei solchen apathogenen Stämmen ein Urteil darüber unmöglich, ob es sich im betreffenden Falle um „echte“ Kaltblütertuberkelbacillen handelt. Auch die serologischen Methoden geben in dieser Hinsicht keine sicheren Unterscheidungsmerkmale (s. u.). — Wieweit eine genauere Differenzierung der Kaltblütertuberkelbacillen von den säurefesten Saprophyten mit Hilfe der von H. BRAUN und seinen Schülern ausgearbeiteten Untersuchungen über den Verwendungsstoffwechsel dieser Stämme möglich sein wird, läßt sich bei der relativ geringen Zahl der bisher so untersuchten Kulturen nicht überblicken. Nach diesen Kultivierungsversuchen auf synthetischen Nährböden scheinen die Kaltblütertuberkelbacillen hinsichtlich ihres Nährstoff- und Energiebedarfes weniger anpassungsfähig zu sein als die säurefesten Saprophyten. Sie nähern sich somit bis zu einem gewissen Grade den in ihrem Verwendungsstoffwechsel relativ eng umgrenzten Warmblütertuberkelbacillen (s. u.).

2. Morphologisches und kulturelles Verhalten der säurefesten Saprophyten².

Wir haben im Vorigen von den säurefesten Saprophyten schlechthin gesprochen, ohne im weiteren auf die morphologischen und kulturellen Unterschiede zwischen den einzelnen Arten einzugehen. Aus der Fülle der Literatur ist ersichtlich, daß es sich hierbei im wesentlichen um zwei Hauptgruppen handelt, die aber, wie die Dissoziationsversuche von BAERTHLEIN und TOYODA, sowie von GILDEMEISTER gezeigt haben (s. u.) ineinander übergehen können. Die typischen Vertreter der einen Gruppe (z. B. Butterbacillus, RABINOWITSCH) wachsen in feuchtem, schmierigem Rasen und bilden einen mehr oder weniger intensiven, gelblichen bis kupferroten Farbstoff. Mikroskopisch handelt es sich hierbei meistens um ziemlich lange, schmale, unter Umständen deutlich verzweigte Fäden. Die andere Gruppe wächst trocken, in isolierten Kolonien oder auch

¹ „Kulturelles Verhalten“ bezieht sich in diesem Falle auf das Wachstum in den üblichen Nährmedien (Bouillon, Traubenzuckeragar, LÖFFLER-Serum usw.).

² Vgl. zu diesem Kapitel die ausführlichen Beschreibungen von PETERSON, LEHMANN-NEUMANN, BERGEYS Manual und „A System of Bacteriology“ Bd. 5, sowie H. M. THOMSON.

Rasen, der besonders in älteren Kulturen eine Fältelung aufweist. Auch bei diesen Stämmen findet häufig eine Farbstoffbildung statt, die aber auch fehlen kann. Die Stäbchen sind meist sehr kurz, ähnlich den Diphtheroiden in Form und Lagerung, stellenweise nehmen sie aber auch eine fast kokkenförmige Gestalt an (z. B. *Mycobact. Friburgense* KORN).

Eine strenge Typeneinteilung nach diesen rein morphologischen Gesichtspunkten, wie sie z. B. von FREY und HAGAN, BÜTTNER, BERTANI, LOMBARDO versucht wurde, läßt sich kaum durchführen. Das Characteristicum dieser ganzen Gruppe der säurefesten Bakterien ist — wenn das Paradoxon erlaubt ist — gerade ihr uncharakteristisches Verhalten, d. h. ihre große Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten äußeren Bedingungen; mit diesen Milieuänderungen verbunden ist ein weitgehender Pleomorphismus der säurefesten Bakterien. Wie wenig die kulturellen Merkmale des trockenen und feuchten Wachstums wirklich ein prinzipielles Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Untergruppen darstellen, zeigen die bereits erwähnten Untersuchungen von BAERTHLEIN und TOYODA, BEGBIE und GILDEMEISTER. BAERTHLEIN und TOYODA fanden, daß man aus alten Agarkulturen von FRIEDMANN-Bacillen — die den säurefesten Saprophyten sehr nahe stehen, wenn sie nicht überhaupt dieser Gruppe zuzurechnen sind (s. o.) — zwei morphologische Varianten abspalten kann. Die eine Form zeigt unregelmäßig begrenzte Kolonien mit rauher Oberfläche; mikroskopisch handelt es sich hierbei um lange, schmale Stäbchen. Im Gegensatz dazu findet man bei der anderen Variante runde, glänzende, scharf begrenzte Kolonien; die zugehörigen Stäbchen sind von kurzer, plumper Form. Auch serologisch zeigen diese Typen gewisse Unterschiede, die etwa den bekannten R.- und S-Formen entsprechen. GILDEMEISTER gelang es nun, den Beweis dafür zu erbringen, daß es sich bei dieser Aufspaltung um echte Dissoziationerscheinungen eines Stammes handelt, indem er aus den feuchten, runden Kolonien wieder „rauhe“ Kolonien gewinnen konnte.

Eine exogene Beeinflussung des Wachstumstypes einer bestimmten säurefesten Bakterienart kann man dadurch erzielen, daß man die bei niedrigerer Temperatur gezüchteten Stämme bei einer höheren Temperatur über Nährböden passieren läßt (B. LANGE, KOIKE). So konnte MOELLER nach mehrfacher Tierpassage und konstanter Züchtung bei 37° den *Timotheebacillus* zu einem tuberkelbacillenähnlichen Wachstum bringen. In anderer Weise beeinflusste LÖWENSTEIN die Kolonieforn von Blindschleichen-Tuberkelbacillen; diese bilden auf gewöhnlichen Kartoffelnährböden einen zusammenhängenden Rasen; bei Zusatz kleinster Phenolphthaleinmengen erscheinen jetzt die Bakterien in warzenförmig erhabenen, grauen Kolonien. Auch die Farbstoffbildung ist bei den verschiedenen Stämmen in weitgehendem Maße von dem betreffenden Nährmedium abhängig. Die von MARZINOWSKI aus Gaumenmandeln gezüchteten Säurefesten wuchsen auf Kartoffel weiß, auf Agar zeigten sie dagegen einen gelblichen Farbton. Die MOELLERSchen Grasbacillen (II) zeigen auf Glycerinagar einen schmutziggauweißen, wellig glattrandigen Belag; auf Kartoffelkultur bilden sie hellorange bis intensiv rotgelbe Rasen (vgl. VIERLING, CZAPLEWSKI, LEHMANN-NEUMANN). In sehr schöner Weise kann man auch bei nur schwach chromogenen Bakterien die Farbstoffbildung erkennen, wenn man nach dem Vorgehen von H. BRAUN und H. SCHMIDT (an unserem Institut) die betreffenden Stämme

auf porösen Porzellanplatten züchtet, die in eine entsprechende synthetische Nährflüssigkeit eingetaucht sind.

Unsere eigenen Untersuchungen an 12 säurefesten Wasserstämmen, 11 Trompetenbacillenstämmen und 11 Erdstämmen weichen allerdings von dem Ergebnis anderer Autoren etwas ab, welche den geschilderten ausgeprägten, morphologisch-kulturellen Formwechsel der Bakterien beobachten konnten. Nach unseren Erfahrungen nehmen im allgemeinen die weiß wachsenden Stämme auch bei Züchtung auf den verschiedensten Nährböden nicht die Fähigkeit der Farbstoffbildung an. Lediglich zwei weiß wachsende Stämme von säurefesten Wasserbakterien zeigten nach zahlreichen Passagen auf HOHNSchen Eiernährböden eine schwach gelbliche Färbung. Die chromogenen Stämme behielten im allgemeinen in den verschiedenen Medien den gleichen Farbton. Ihre Farbtintensität nahm meistens mit dem Alter der Kultur zu.

Auf die Abhängigkeit der Farbstoffbildung vom Alter der Kultur wurde auch von HERR, MOELLER u. a. hingewiesen. Von besonderer Bedeutung für die Farbstoffbildung der säurefesten Bakterien soll nach REED und RICE der Eisengehalt des Nährbodens sein, während bei nichtsäurefesten Bakterien dieses Element für die Farbstoffbildung keine Rolle spielen soll¹.

Über den Einfluß des Nährbodens auf die Säurefestigkeit vgl. *Einleitung* S. 85, 86.

Die säurefesten Saprophyten, die im allgemeinen einen außerordentlich trägen Stoffwechsel besitzen und sich mit den bescheidensten Nährbodenverhältnissen begnügen (Vermehrung in Leitungswasser!), zeigen von wenigen Ausnahmen abgesehen in den üblichen Medien der „bunten Reihe“ nur wenig charakteristische Eigenschaften. Wir fanden unter 32 selbst gezüchteten und 17 aus fremden Instituten übersandten Kulturen lediglich einen Stamm, der sich durch eine deutliche Traubenzuckervergäsuug und schwache Phenolbildung auszeichnete. Ein ähnlicher gasbildender Stamm wurde von MARZINOWSKI aus Gaumentonsillen und von KERSTEN aus der Erde gezüchtet. Dieser Erdbacillus soll ebenso wie der von HERBERT aus Marktbutter isolierte säurefeste Stamm eine deutliche Indolbildung gezeigt haben². Die übrigen von uns geprüften Stämme veränderten die Nährböden der bunten Reihe kaum: keine Gelatine- oder LÖFFLER-Verflüssigung, keine Indolbildung; in den verschiedensten flüssigen Zuckernährböden entweder schwache Säure- oder Alkalibildung (vgl. auch B. LANGE); auf Blutplatten keine Hämolyse. Milch wurde nicht zur Gerinnung gebracht³ (vgl. auch LÖWENSTEIN, MAHER). Das Wachstum war in den „hohen Schichten“ vorwiegend aerob; doch zeigten bei wochenlanger Bebrütung (22°)⁴ einzelne Kulturen ein Vordringen in die tieferen anaeroben Gebiete, wobei sich häufig mehrere Intensivwachstumszonen — „Niveaus“ — in verschiedenen Abständen von der Oberfläche fanden. Auf den flüssigen Nährböden wuchsen die Stämme meistens mit einem dicken Oberflächenhäutchen, das sich häufig

¹ VON BETHEGS Behauptung, daß bei echten Tuberkelbacillen, im Unterschied zu den säurefesten Saprophyten, eine Farbstoffbildung der Kulturen nicht vorkomme, ist unzutreffend (vgl. HEIM). Die im Lübeck-Prozeß so oft erwähnte Kieler Kultur wuchs mit grünem Farbton (L. LANGE).

² Man wird an der Zuverlässigkeit dieser, noch nicht mit der heute allgemein üblichen NEISSER-FRIEBERSchen Methode ausgeführten Indoluntersuchungen berechnigte Zweifel hegen dürfen.

³ Die Milchgerinnung wurde nicht bei allen Stämmen geprüft.

⁴ Abgesehen von einer geringen Wachstumsverzögerung zeigten die Stämme bei einer Bebrütung von 37° gegenüber den bei 22° bebrüteten Kulturen keinerlei wesentliche Verschiedenheiten im kulturellen Verhalten.

an der Wand des Röhrchens als dünner, fettig-hauchartiger Bezug emporschob. In hochprozentigen Traubenzucker- (10%ig) oder Glycerin-Bouillons (5—10%) fand sich häufig eine mehr diffuse Trübung der ganzen Flüssigkeit; diese Kulturen erwiesen sich zur Herstellung von homogenen Bakteriensuspensionen für Agglutinationszwecke sehr geeignet. Die optimale Wachstumstemperatur der von uns gezüchteten¹ Wasser-, Trompeten-, Haut-, Smegma- und Erdstämme lag zwischen 22° und 30°. Einige von ihnen ließen aber auch schon bei etwa 8° eine gewisse Vermehrung erkennen; bei 37° war das Wachstum im allgemeinen schwach oder fehlte ganz. (Im Gegensatz dazu sollen die von MOELLER gezüchteten Timotheebacillen und die sog. Schildkrötentuberkelbacillen FRIEDMANNs bei 37° ein besonders üppiges Wachstum zeigen.) Die direkte Züchtung eines Stammes bei 45° ohne Passage gelang uns niemals. Von anderen Autoren (HERR, FREY und HAGAN) sind dagegen solche saprophytischen Säurefesten beschrieben worden, die besonders bei höheren Temperaturen, bis zu 58°, eine kräftige Proliferation zeigten. Es wird von B. LANGE für die säurefesten Saprophyten (einschließlich der „Kaltblütertuberkelbacillen“) als typisch angesehen, daß sie sich sehr leicht den veränderten Temperaturbedingungen anpassen; es soll durch wenige Passagen möglich sein, die meisten saprophytischen Säurefesten an ein Wachstum innerhalb einer Temperaturskala von wenigen Graden über 0° bis 45° zu gewöhnen. Aus diesem Grunde hält B. LANGE auch die Behauptungen von SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL nicht für stichhaltig, die die verschiedenen Typen von pathogenen und apathogenen Säurefesten durch charakteristische Wachstumstemperaturgrenzen differenzieren zu können glaubten.

Allerdings hat C. FRÄNKEL beschrieben, daß man bei jahrelanger, sukzessiver Senkung der Bebrütungstemperatur auch echte Tuberkelbacillen bei 22° zum Wachstum bringen kann. Dieser Ausnahmefall ist aber praktisch ohne Bedeutung, so daß man unseres Erachtens zur *Unterscheidung von echten Tuberkelbacillen* und säurefesten Saprophyten die große *Wachstumsbreite bei verschiedenen Temperaturen, speziell die Vermehrungsfähigkeit bei 22°* gut heranziehen kann. Ein anderer Gesichtspunkt, der als sicheres Differenzierungsmerkmal zwischen echten Tuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten immer wieder hervorgehoben wird, ist die große *Wachstumsintensität* dieser Keime auf *gewöhnlichen Nährböden*. Das oft beschriebene „Rapidwachstum“ innerhalb von 1—3 Tagen beobachtet man aber nach unseren Erfahrungen meistens erst bei den Reinkulturen, oft sogar erst nach mehreren Passagen². In einem mit verschiedenen anderen Keimen verunreinigten Material dauert es oft lange Zeit (2—3 Wochen), bis bei der Reinzüchtung die ersten Kolonien von säurefesten Stäbchen zum Vorschein kommen.

Die Eigenschaft der säurefesten Saprophyten, auch in Gemeinschaft mit anderen Bakterien auf Nährböden zu wachsen, wird von E. LÖWENSTEIN als weiteres Unterscheidungsmerkmal gegenüber den echten Tuberkelbacillen hervorgehoben.

¹ Bei der zum Teil recht mühevollen Züchtung der verschiedenen säurefesten Stämme fand ich durch unsere technische Laboratoriumsassistentin Fr. MILA KUPER eine wertvolle Unterstützung, für die ich ihr auch an dieser Stelle meinen besonderen Dank ausspreche.

² Vielleicht mag für das langsame Wachstum in den ersten Kulturen auch die zur Reinzüchtung verwendete Schwefelsäure mitverantwortlich zu machen sein (vgl. auch POPPER, BODART und SCHINDLER, sowie KNORR).

Eine morphologische Differenzierung der saprophytischen Säurefesten von den echten Tuberkelbacillen ist nur in einer beschränkten Anzahl von Fällen durchführbar (s. Einleitung S. 85: geringere Säure- und Alkoholfestigkeit einiger Saprophyten). Was die Form der einzelnen Stäbchen anlangt, so ist bei dem weitgehenden Pleomorphismus der Mykobakterien auch hierin kein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen pathogenen und apathogenen Vertretern gegeben. MUCHSche Granula findet man bei den Saprophyten in ähnlicher Weise wie bei den Tuberkelbacillen (B. LANGE). Ebenso zeigen gelegentlich auch die Tuberkelbacillen die bei den Saprophyten häufiger beobachteten Verzweigungsformen und aktinomycesartigen kolbigen Aufreibungen (LUBARSCH). Die von MOELLER und SÖHNGEN in jungen Kulturen säurefester Saprophyten beobachtete Beweglichkeit ist bisher von keiner Seite bestätigt worden. Die säurefesten Saprophyten sind sämtlich *grampositiv* (vgl. im Gegensatz dazu die Angaben WEBERS über die Gramfärbbarkeit der Smegmabacillen). — Über ein Vorkommen von Bakteriophagen innerhalb der Gruppe säurefester Mykobakterien ist bisher nichts bekannt.

Es ist von verschiedenen Seiten versucht worden, eine Unterscheidung der säurefesten Saprophyten von den Tuberkelbacillen durch die verschiedene Antiforminresistenz dieser Keime zu treffen. Nach v. SPINDLER-ENGELSEN¹ lassen sich die säurefesten Bakterien in zwei scharf getrennte Gruppen scheiden: 1. Die sehr empfindlichen Smegma-, Gras- und Butterbacillen (MOELLER, TOBLER), die bereits in 15%iger Antiforminlösung nach einer halben Stunde zerstört sein sollen. 2. Die Warm- und Kaltblütertuberkelbacillen; von diesen sollen die Blindschleiehtuberkelbacillen erst nach 24 Stunden in einer 50%igen Antiforminlösung vernichtet werden, humane und bovine Tuberkelbacillen sollen sogar einen 4tägigen Kontakt mit 50%igem Antiformin vertragen. Nach den Angaben UHLENHUTHS sollen dagegen die Smegma-, Gras- und Butterbacillen eine gleiche Antiforminresistenz wie die echten Tuberkelbacillen besitzen (vgl. auch STEGGEWENTZ, NAKAMURA, KERSTEN, HÖBEL, KARWACKI und BOGACKA-GUTENTAG). Bei den Versuchen von RACHIUSA und ROMEO zur Anreicherung säurefester Bacillen zeigten die säurefesten Saprophyten auch gegen Trichloressigsäure eine sehr erhebliche Resistenz. Nach den Untersuchungen von K. WALTHER unterscheiden sich die Timothee- und Smegmabacillen von den Trompetenbacillen durch ihre größere Toleranz gegenüber 10%iger Schwefelsäure (vgl. auch TIEDEMANN, KNORR). Von WEBER und TAUTE wurde die Formalinresistenz der „Kaltblütertuberkelbacillen“ zur Reinzüchtung verwendet, in ähnlicher Weise wie KERSTEN die Antiforminlösung zur Isolierung der Erdbacillen benutzte. Auch relativ hohe Konzentrationen von Krystallviolett und Malachitgrün, die auf das Wachstum anderer Keime stark hemmend wirken, werden von den saprophytischen Säurefesten gut vertragen (EICHBAUM, FREY und HAGAN; vgl. Anhang).

Durch das regelmäßige Vorkommen von säurefesten Stäbchen in Wasserleitungshähnen und Blechblasinstrumenten wurde man auch auf die Widerstandsfähigkeit dieser Keime gegen schädigende Metalleinflüsse aufmerksam. B. LANGE und EICHBAUM haben darauf hingewiesen, daß dieser Umstand für die üppige Vermehrung der säurefesten Keime in Metallgegenständen mit-

¹ s. bei v. SPINDLER-ENGELSEN die ausführlichen Literaturangaben über die Frage der Antiforminresistenz säurefester Bakterien.

verantwortlich zu machen ist. Da die anderen Wasserbakterien im allgemeinen den oligodynamischen Schädigungen (Messing) unterliegen, kommt es zu einer Anreicherung der metallunempfindlichen Säurefesten. Daß hierbei vielleicht sogar gewisse Metallsalzzreizwirkungen eine Rolle spielen, wurde bereits oben erörtert (vgl. auch HEYMANN und SEIDEL). An unserem Institut konnte Dr. phil. nat. ILSE BÜHRMANN feststellen, daß sich erwartungsgemäß eine große Anzahl von säurefesten Stämmen bei normierten Eichungsversuchen gegenüber Kupfer und Silber recht resistent verhält. SCHLOSSBERGER und PRIGGE fanden zwischen den pathogenen Tuberkelbacillen und den apathogenen Säurefesten einen erheblichen Unterschied in der Silber- und Kupferempfindlichkeit. Nach ihrer Ansicht geht die Empfindlichkeit gegenüber Chemikalien mit der Tierpathogenität eines Stammes parallel. Dementsprechend unterlagen die Tuberkelbacillen dem schädigenden Einfluß von Kupfersilikatlösungen und Kollargol schon in bedeutend geringeren Konzentrationen als die verschiedenen Butter-, Milch-, Gras- und Kaltblütertuberkelbacillen. Eine scharfe Abgrenzung zwischen den echten Tuberkelbacillen und den saprophyten Stämmen halten sie aber auch mit dieser Methode nicht in allen Fällen für möglich.

Über die Verwendung der hier erwähnten Farbstoff-, Säure-, Antiformin-, Formalin- und Metallsalzzfestigkeit zur Reinzüchtung von säurefesten Bakterien wird weiter unten zu berichten sein (vgl. Anhang S. 122, 123).

Von wesentlicher Bedeutung für die genauere Kenntnis der biologischen Eigentümlichkeiten der säurefesten Saprophyten waren besonders die Arbeiten von SÖHNGEN und die am hiesigen Institut ausgeführten Untersuchungen von H. BRAUN, GOLDSCHMIDT, KONDO, STAMATELAKIS und WOLFF. Diese Autoren konnten durch Züchtung von Stämmen in synthetischen Nährflüssigkeiten wesentliche Erkenntnisse über den Verwendungsstoffwechsel, d. h. den Nährstoff- und Energiebedarf der pathogenen und apathogenen säurefesten Keime gewinnen. Es ergaben sich dabei außer den größeren Abweichungen des Verwendungsstoffwechsels der Saprophyten von den Warmblütertuberkelbacillen auch innerhalb der saprophytischen Gruppe selbst gewisse Unterschiede (vgl. auch THOMSON). Inwieweit diese Differenzen konstante Typenmerkmale darstellen, die zu einem genaueren Einteilungsprinzip innerhalb der saprophytischen Gruppe führen könnten, läßt sich bei der relativ geringen Zahl der untersuchten Stämme vorläufig nicht entscheiden.

SÖHNGEN machte im Jahre 1913 die Beobachtung, daß die säurefesten Saprophyten — er untersuchte im wesentlichen Erdstämme — höhere Kohlenwasserstoffe wie Benzin, Petroleum und Paraffinöl als Kohlenstoff- und Energiequelle benutzen können. In einem kohlenstoffreien Substrat vermögen sie sogar flüchtige Kohlenstoffverbindungen aus der Luft zu assimilieren. Diese Eigenschaft der Säurefesten machte sich SÖHNGEN bei ihrer Anreicherung und Reinzüchtung aus dem Erdboden zunutze. (Einzelheiten dieser Methode s. Anhang S. 123). Diese SÖHNGENSche Züchtungsmethode wurde später ohne wesentliche Abänderung auch von VIERLING und von BÜTTNER bei Stoffwechseluntersuchungen der bodenbewohnenden Mykobakterien verwendet¹.

Die Arbeiten von H. BRAUN und seinen Mitarbeitern zeichnen sich gegenüber den Stoffwechseluntersuchungen der meisten anderen Autoren (LONG, KENDALL,

¹ Die Verwertbarkeit höherer Kohlenwasserstoffe für Schimmelpilze wurde von RAHN 1906 entdeckt.

WALKER und DAY) durch eine besondere Reinheit der Versuchsbedingungen aus: BRAUN und Mitarbeiter verwendeten 1. nur synthetische Nährböden (die von den meisten Autoren verwendete Agargrundlage des Nährbodens kam in Fortfall), 2. wurden in allen Fällen mindestens 5 Passagen über *einen* Nährboden durchgeführt. „Erst die Erfüllung dieser Forderung gibt uns die Sicherheit, daß der Körperaufbau der Mikroorganismen allein aus den dargebotenen Nährstoffen und nicht etwa aus den mitübertragenen Nährmaterialien der glycerinbouillonhaltigen oder eierhaltigen Nährböden oder durch Reservestoffe, die in den Bakterienleibern aus der Zeit ihrer Zucht auf optimalen Nährböden herühren, erfolgt“ (H. BRAUN). Auf diese Weise konnten H. BRAUN, KONDO, GOLDSCHMIDT, STAMATELAKIS und WOLFF zeigen, daß die säurefesten Saprophyten nicht nur flüchtige Kohlenstoff-, sondern auch flüchtige Stickstoffverbindungen aus der Brutschrankluft zu verwerten vermögen. Während man die Assimilationsfähigkeit für gewisse flüchtige Stickstoffverbindungen bei der ganzen Gruppe apathogener und pathogener Säurefester verbreitet findet, ist die energetische Verwertbarkeit flüchtiger Kohlenstoffverbindungen ausschließlich auf die säurefesten Saprophyten im engeren Sinne beschränkt. Weder die Warmblütertuberkelbacillen noch die den säurefesten Saprophyten im übrigen Verwendungstoffwechsel sonst ziemlich nahe stehenden Kaltblütertuberkelbacillen vermögen die Brutschrankluft als Kohlenstoffquelle zu benutzen. Die große Anspruchslosigkeit der säurefesten Saprophyten zeigt sich auch in der großen Menge einfacher und komplizierterer Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen, die die säurefesten Saprophyten (nach Ausschaltung der störenden Brutschrankluft) innerhalb des synthetischen Nährbodens zu assimilieren vermögen (vgl. auch MERRILL). Es bestehen hier, ebenso wie bei dem Mineralstoffwechsel, gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Vertretern dieser Bakteriengruppe. So scheint im allgemeinen der Trompetenbacillus etwas anspruchsvoller zu sein als andere säurefeste Saprophyten. — Während also den Saprophyten eine reichliche Menge von C- und N-Verbindungen für den Aufbau der Körpersubstanz zur Verfügung steht, ist bei den Warmblütertuberkelbacillen (in geringerem Maße auch bei den Kaltblütertuberkelbacillen) die Zahl der energetisch verwertbaren Stoffe recht beschränkt¹.

Es wurde besonders von amerikanischen Autoren (LONG und MAJOR, BASS und JOHNSON, TH. SMITH) versucht, aus charakteristischen Reaktionsänderungen des Nährbodens nach der alkalischen oder sauren Seite hin gewisse Typenmerkmale für die verschiedenen pathogenen und apathogenen Säurefesten zu gewinnen. Diese Arbeiten sind vorläufig noch im Versuchsstadium stehen geblieben. Nach den Untersuchungen ISHIMORIS bestehen hinsichtlich der Reaktionsbreite, innerhalb welcher ein Wachstum von säurefesten Bacillen auf Glycerinbouillon noch statthat, bei den verschiedenen saprophytischen und tierpathogenen Vertretern dieser Gruppe erhebliche Unterschiede. Die saprophytischen Stämme vermögen sowohl bei stark alkalischer, als stark saurer Reaktion zu gedeihen, während die Wachstumsgrenzen des Tuberkelbacillus auch in dieser Hinsicht sehr beschränkt sind. Da aber von anderen Autoren

¹ Über die in säurefesten Bakterien vorkommenden Lipasen vgl. KENDALL, DAY und WALKER, sowie TODA; im Gegensatz zu diesen Beobachtungen sollen nach E. LÖWENSTEIN den säurefesten Saprophyten alle Fett-, Eiweiß- und Zucker-spaltenden Fermente fehlen (keine Lipase, Tyrosinase, Amylase usw.).

auch Tuberkelbacillen mit größerer Reaktionsbreite gefunden wurden, spricht ISHIMORI selbst seiner Differenzierung nur eine bedingte Beweiskraft zu. KONDO und RISHICHI konnten bei den saprophytischen und pathogenen Säurefesten, in Bezug auf das zum Wachstum nötige Optimum der Wasserstoffionenkonzentration kein für die einzelnen Arten charakteristisches Verhalten feststellen. Das Optimum liegt für alle Stämme nahe dem Neutralpunkt, auf der sauren oder alkalischen Seite. Reaktionsänderungen werden um so besser ertragen, je besser der Nährboden ist (z. B. in Glycerinbouillon besser als in synthetischen Nährböden).

3. Das Verhalten der säurefesten Saprophyten im Tierversuch bei Kalt- und Warmblütern.

Die Frage nach der Pathogenität der säurefesten Saprophyten und der Kaltblütertuberkelbacillen — insbesondere des FRIEDMANN-Stammes — gehörte lange Zeit zu den umstrittensten Gebieten der Tuberkuloseforschung. Für die Möglichkeit eines Überganges von apathogenen Säurefesten in echte Tuberkelbacillen schienen die „Passageversuche“ von KOLLE, SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL zu sprechen (vgl. auch SCHLOSSBERGER und IGRSHEIMER, KAUFMANN, SCHRÖDER, SANFELICE). Die ausgedehnten Nachprüfungen dieser Befunde durch zahlreiche andere Autoren (KOIKE, B. LANGE, RODET und GALAVIELLE, RONDONI und DAL COLLO, HEYMANN und STRAUSS, VIETS, ZLATOGOROFF, ZECHNOWITZER und KOSCHKINA, SELLER) haben aber gezeigt, daß es nicht möglich ist, die Pathogenität von säurefesten Saprophyten durch Tierpassagen in einem nennenswerten Grade zu steigern. Auch KOLLE hat später selbst, in freimütiger Weise, seine früheren Befunde als nicht mehr beweiskräftig erachtet; damit dürften die Akten über die bisher mitgeteilten Umzüchtungen der saprophytischen Säurefesten geschlossen sein.

Trotzdem ist es wohl von Interesse, weitere Einzelheiten über die pathogenen Eigenschaften der säurefesten Saprophyten zu erfahren, zumal dieser Frage bei der ubiquitären Verbreitung dieser Keime auch eine gewisse praktische Bedeutung zukommt.

Die von manchen Autoren aufgeworfene Frage, ob die säurefesten Saprophyten eine der menschlichen oder bovinen Tuberkulose ähnliche „Knötchenkrankheit“ hervorzurufen vermögen, ist für das Problem der „Pathogenität“ zunächst belanglos. Denn die Vorstellung, daß die durch die säurefesten Saprophyten erzeugten Gewebsveränderungen nun gerade bei jeder Tierart in Form einer produktiven knötchenartigen Entzündung sich äußern müßten, ist eine nicht begründete Annahme. So wissen wir z. B., daß auch bei der durch den Typus gallinaceus verursachten Geflügeltuberkulose in den meisten Fällen keine typische „Tuberkulose“ auftritt; es kommt hierbei vielmehr in den Geweben des Tieres zu einer enormen Vermehrung der Bacillen, während die lokalen Reaktionen des Organismus nur relativ gering erscheinen („parenchymatöse Degeneration“) (MÖLLERS).

Die pathogenen Wirkungen, welche die säurefesten Saprophyten im Körper des Warm- und Kaltblüters entfalten, sind nach den übereinstimmenden Äußerungen der meisten Autoren bei allen Stämmen außerordentlich gering (vgl. KOIKE, B. LANGE, RONDONI und TESTONI, PETRI, DAL COLLO, ALEXA; SUN YUN CHAN-, O. ISHII und L. LOEB). Stärkere pathogene Wirkungen der säurefesten Saprophyten sind in der Literatur nur relativ selten beschrieben worden, so z. B. von AUJESKY und LIMOUSIN; bei den hier verwandten exorbitanten Bakterienmengen (20 g! intravenös) ist aber eine ernste Schädigung des Tierorganismus selbst durch „apathogene“ Keime nicht erstaunlich.

Die Injektion von *kleinen* Bacillenmengen wird durchwegs ohne wesentliche lokale und allgemeine Reaktionen vertragen. Es kommt in diesen Fällen zu keiner weiteren Vermehrung der injizierten Keime im Organismus; da diese jedoch gegen schädigende Einflüsse relativ widerstandsfähig sind, lassen sie sich bei subcutaner und intramuskulärer Applikationsart noch ziemlich lange an der Injektionsstelle nachweisen. Bei subcutaner Verimpfung größerer Dosen kommt es unter Umständen zu recht erheblichen Drüsenschwellungen. Die Drüsen vereitern auch häufig und brechen nach außen durch; es folgt dann in den meisten Fällen eine spontane Abheilung. In selteneren Fällen kann man bei dieser Injektionsart auch eine Schwellung weiter entfernt liegender Drüsengruppen beobachten, gelegentlich findet auch eine Verschleppung der säurefesten Keime in die Milz statt. Nur vereinzelte Tiere gehen an einer „Intoxikation“ zugrunde. Diesen hauptsächlich an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen ausgeführten Versuchen entsprechen im wesentlichen auch die Tierexperimente mit Kaltblütern (vgl. auch FREYMUTH, JELIN und FELDMANN)¹. Weniger harmlos als die subcutane und intramuskuläre Injektion ist die intraperitoneale oder intravasale Einverleibung der Bakterien. Bei diesen Applikationsarten treten in den inneren Organen knötchenförmige Herde auf, die sich makroskopisch oft kaum von echten Tuberkeln, besonders im Frühstadium, unterscheiden lassen. Nach den Untersuchungen von HOELSCHER, JELIN, ALEXA und B. LANGE bestehen aber *histologisch* deutliche Unterschiede zwischen diesen, durch intravenöse Injektion säurefester Saprophyten erzeugten Tuberkeln und den durch echte Tuberkelbacillen hervorgerufenen Gewebsveränderungen. So sollen die „Pseudotuberkel“ der Saprophyten im Zentrum des Knötchens keine Verkäsung, sondern einen eitrigen Zerfall zeigen; auch die übrigen charakteristischen Elemente des echten Tuberkels, wie Riesenzellen und Epitheloidzellen, sollen ganz fehlen oder nur in sehr geringer Menge vorhanden sein. Außerdem vermißt man bei den durch säurefeste Saprophyten erzeugten Entzündungsherden jede Neigung zu einer Propagation in die Umgebung. Das histologische Bild entspricht im wesentlichen den Gewebsveränderungen, wie man sie auch durch Injektion abgetöteter (indifferenter) Bacillen und anderer einen dauernden Reiz ausübenden Fremdkörper erzielen kann. Im Unterschied zu diesen Beobachtungen kann man nach Ansicht LUBARSCHS die durch *intraarterielle* Injektion von Timotheebacillen erzeugten Entzündungsprodukte histologisch in keiner Weise von echten Tuberkeln trennen (vgl. auch RODET und GALAVIELLE, LIMOUSIN). (JAFFÉs Befunde sind in dieser Hinsicht nicht beweisend, da er seine Untersuchungen an den „Passagestämmen“ von KOLLE, SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL vornahm [s. o.] — Bei intraperitonealer Injektion von säurefesten Keimen findet man kleine Knötchen in Netz und Leber, die aber ebenfalls nur makroskopisch echten Tuberkeln gleichen (B. LANGE); die Tiere zeigen im übrigen keine nennenswerten Krankheitserscheinungen. Injiziert man diese Bacillen dagegen zusammen mit Fetten (Butter), so bildet sich eine ausgedehnte schwartige Peritonitis; die Injektion von Butter allein oder von Butter mit nichtsäurefesten Bakterien vermag diese Veränderungen nicht hervorzurufen. In gleicher Weise wie die säurefesten Saprophyten sollen auch Tuberkelbacillen, die mit Butter injiziert werden, zunächst diese fibrinöse

¹ Von den nur für Poikilotherme pathogenen „echten“ Kaltblütertuberkelbacillen (s. S. 100) soll hier ganz abgesehen werden.

Entzündungen des Bauchfelles hervorrufen; erst später soll sich dann — durch den Fettschutz verzögert — eine progrediente Tuberkulose entwickeln (PETRI, RABINOWITSCH, G. MAYER, HOELSCHER, HORMANN und MORGENROTH, GRASSBERGER, AUJESKY). Da die säurefesten Bakterien in diesem, zuerst bei der Reinzüchtung von Butterbacillen angewandten Tierversuch, gewisse Gruppengemeinsamkeiten zeigen, wird die „schwartige Butterperitonitis“ als spezifisches, differentialdiagnostisch wichtiges Merkmal für die säurefesten Bakterien angesprochen.

In anderer Weise wurde von KORFF-PETERSEN das Schicksal der säurefesten Bakterien bei intraperitonealer Injektion zur *Unterscheidung* verschiedener Typen dieser Bakteriengruppe herangezogen. KORFF-PETERSEN beobachtete, daß die sehr säurefesten Butter-, Milch-, Trompeten- und Schildkrötentuberkelbacillen bereits nach einer halben Stunde durch *Phagocytose* aus der Bauchhöhle entfernt werden. Im Unterschied dazu setzt bei den schwach säurefesten Timothee- und Petribacillen die Phagocytose erst nach mehrstündiger Verspätung ein¹. Während des Aufenthaltes in der Bauchhöhle erfahren diese Bakterien eine Steigerung der Säurefestigkeit, deren Intensität in einem direkten Verhältnis zu der Stärke der Phagocytose stehen soll.

Eine Steigerung der Säurefestigkeit durch Aufenthalt der Säurefesten im Tierkörper wurde auch von anderen Autoren beschrieben (SWEANY, NAKAMURA). Andererseits beobachtete B. LANGE bei Passage einiger säurefesten Stämme durch den *Kaltblüterorganismus* eine Abnahme der Säurefestigkeit (s. S. 86).

Als Ergebnis der Tierversuche mit säurefesten Saprophyten läßt sich also zusammenfassend sagen, daß diese Bakterien weder beim Warm- noch Kaltblüter eine wesentliche pathologische Wirkung entfalten. Man beobachtet zwar bei geeigneter Applikation größerer Bakterienmengen (intravasal oder intraperitoneal) gewisse tuberkelähnliche Gewebsreaktionen, denen aber in allen Fällen ein *progredienter* Charakter *fehlt*. Eine wesentliche Vermehrung der säurefesten Keime findet im Tierorganismus im allgemeinen nicht statt.

4. Das serologische und immunbiologische Verhalten der säurefesten Saprophyten².

Die Versuche, mit Hilfe serologischer Methoden ein System in die Vielheit der kulturell schwer differenzierbaren Saprophyten zu bringen, haben, trotz vereinzelt günstigen Ausfalls der Versuche, im allgemeinen zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt. Es besteht auch hier, wie dies schon bei den biochemischen Untersuchungen zum Ausdruck kommt, eine enge Verwandtschaft zwischen den einzelnen Unterarten, deren Benennung bis heute vorzugsweise nach ihrem Fundort vorgenommen wird.

Die Receptorengemeinschaft innerhalb der Gruppe säurefester Bakterien ist so weitgehend, daß eine serologische Abgrenzung der säurefesten Saprophyten selbst gegen echte Tuberkelbacillen nicht in allen Fällen geglückt ist (SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL). Als erschwerendes Moment kommt noch hinzu, daß die Menge der gebildeten Reaktionsstoffe, sowohl der Agglutinine als auch

¹ Nach TÖPPICH und GROMELSKI werden nur die apathogenen säurefesten Kaltblütertuberkelbacillen intracellulär (durch große mononukleäre Zellen) abgebaut, während die Auflösung der Warmblütertuberkelbacillen vorwiegend extracellulär erfolgen soll.

² Als Grundlage für die in diesem Kapitel dargestellten Fragen diente das umfassende Referat von PFANNENSTIEL über die „Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra“. Soweit die in diesem Kapitel I. 4. zitierten Autoren im Literaturverzeichnis S. 124 f. nicht aufgeführt sind, vgl. das Literaturverzeichnis bei PFANNENSTIEL.

der komplementbindenden Antikörper, bei der ganzen Gruppe der Säurefesten sehr gering zu sein pflegt.

Die ersten Versuche zur serologischen Differenzierung der verschiedenen säurefesten Arten gehen auf ROBERT KOCH zurück. R. KOCH fand, daß die pathogenen Tuberkelbacillen etwa in gleich starker Weise von dem Serum Tuberkulöser agglutiniert werden wie saprophytische Säurefeste und Kaltblütertuberkelbacillen. Bei dem recht niedrigen Agglutinationstiter der hierbei verwandten menschlichen Seren kommt diesen Reaktionen nur wenig Bedeutung zu. Auch das Serum der meisten Tiere, die mit den verschiedensten pathogenen und saprophytischen Säurefesten vorbehandelt waren, zeigte gegen alle Vertreter dieser Bakteriengruppe einen gleichmäßig geringen Agglutiningehalt. SOBERNHEIM konnte dagegen mit einem Pferdetuberkuloseimmunserum eine serologische Trennung zwischen Warmblütertuberkelbacillen und säurefesten Saprophyten durch Agglutinationsversuche vornehmen.

Die Differenzierungsversuche von SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL ergaben auch mit der Säureagglutinationsmethode nach MICHAELIS keine Unterschiede zwischen pathogenen und apathogenen Säurefesten. Ebensowenig konnte FRITZSCHE einen Unterschied in der Agglutinierbarkeit von Tuberkelbacillen, säurefesten Saprophyten und Actinomyceten durch Tuberkuloseimmunsere beobachten. (FRITZSCHE selbst mißt aber wegen der ungleichmäßigen Beschaffenheit seiner Aufschwemmungen diesen Untersuchungen wenig Beweiskraft zu.)

Über günstigere Erfahrungen mit der Agglutinationsmethode berichten COURMONT und DESCOS. Sie verwendeten als Antigene Kulturen von säurefesten Butterbacillen, Timotheebacillen, Mistbacillen, Gangränbacillen, die nach der ARLOINGSchen Methode homogenisiert waren, sowie den ARLOING-Stamm selbst. Während der ARLOING-Stamm von den Tuberkuloseimmunseris kräftig agglutiniert wurde, zeigten die säurefesten Saprophyten nur eine sehr geringe oder keine Beeinflussung. Eine genauere Differenzierung innerhalb der säurefesten saprophytischen Gruppe war aus dem Grunde unmöglich, weil die mit den Saprophyten vorbehandelten Tiere durchwegs eine zu geringe Antikörperbildung zeigten. Nach W. DEFALLE, HARRIS und LANDFORD sind die säurefesten Saprophyten überhaupt sehr wenig agglutinabel und agglutinogen (vgl. auch FURTH). „COURMONT und POTET glauben trotzdem an eine enge Verwandtschaft in der Gruppe der Säurefesten, da ja auch andere Bakterien, z. B. Typhusbacillen in verschiedenen Entwicklungsstadien sehr verschieden agglutinierbar und agglutininbildend sind“ (PFANNENSTIEL).

Die Brauchbarkeit des Agglutinationsverfahrens wird vor allem auch dadurch eingeschränkt, daß die Herstellung einer homogenen, zur Agglutination verwendbaren Bakterienaufschwemmung oft große Schwierigkeiten bereitet. NIKOLAS und COURMONT betonen, daß die Stärke der Agglutinabilität auch von dem Homogenisierungsgrade der Kulturen abhängig ist. — Als Aufschwemmungen wurden bei den Agglutinationsversuchen meistens getrocknete Bakterienkulturen verwendet, die dann in Kochsalz emulgiert wurden (R. KOCH); einige Autoren bedienten sich auch der Homogenisierungsmethode von ARLOING (s. o.). Uns hat sich bei unseren Agglutinationsversuchen, die im übrigen keine wesentlich neuen Gesichtspunkte ergaben, die oben erwähnte Züchtung der säurefesten Bacillen in hochkonzentrierten Traubenzucker- oder Glycerin-

bouillons (bei 22°) zur Herstellung gleichmäßiger Bakterienaufschwemmungen recht gut bewährt (s. S. 103); allerdings gelingt es nicht bei allen säurefesten Stämmen auf diese Weise eine gleichmäßige Suspension zu erzielen.

Die Komplementbindungsmethoden waren im ganzen etwas brauchbarer zur Differenzierung der säurefesten Saprophyten als das Agglutinationsverfahren; aber auch hier gelang häufig nicht mehr als eine serologische Abtrennung zwischen echten Tuberkelbacillen und den apathogenen Mykobakterien.

Über völlig negative Resultate selbst in dieser Hinsicht berichten GENGOU, VERGE, sowie SCHLOSSBERGER und PFANNENSTIEL (s. o.). Auch HARRIS und LANDFORD beobachteten im Komplementbildungsversuch nur eine Gruppenreaktion für sämtliche verwendeten Stämme. Dagegen konnte FURTH mit seinen Komplementbindungsversuchen zeigen, daß zwischen den Tuberkelbacillen und den säurefesten Saprophyten nicht nur quantitative sondern auch qualitative serologische Unterschiede bestehen, die eine Unterscheidung zwischen pathogenen und apathogenen Säurefesten ermöglichen sollen. Nach diesen Untersuchungen bilden die Tuberkelbacillen und die säurefesten Saprophyten jeweils eine gesonderte Gruppe für sich, innerhalb deren weitere Differenzierungen, abgesehen von den Hühnertuberkelbacillen, nicht möglich sind; die Kaltblütertuberkelbacillen sollen sich in ihrem serologischen Verhalten nicht von den übrigen apathogenen Säurefesten unterscheiden. Auch die Untersuchungen fast sämtlicher anderen Autoren konnten in dieser Hinsicht keine Verschiedenheit feststellen. Die Komplementbindungsversuche von ROGERS zeigten, daß säurefeste Grasbacillen in 37%, Smegmabacillen in 30%, aber auch Staphylokokken in 24% und Colibacillen in 8% von dem Serum Tuberkulöser beeinflußt werden (vgl. auch PETROFF). VALTIS erhielt mit Grasbacillenantigenen, hergestellt nach dem BESREDKA-Verfahren, in Tuberkuloseimmunseren eine schwächere Komplementbindung als mit echten Tuberkelbacillen. URBAIN konnte mit seinen auf BESREDKA-Dotternährböden gezüchteten Stämmen in menschlichen Tuberkuloseseren eine verschieden starke Komplementbindung bei den einzelnen säurefesten Bakterien feststellen. Für humane Tuberkelbacillen war diese am intensivsten, schwächer für bovine, noch geringer für Vogeltuberkelbacillen, säurefeste Saprophyten und Diphtheriebacillen; bei Streptokokken, Staphylokokken und *Bac. subtilis* fehlte jede Reaktion. In ähnlichem Sinne verliefen auch die Komplementbindungsversuche von RICHTERS mit den Seren tuberkulöser Rinder. Allerdings betrachtet dieser Autor die Komplementbindung mit den pathogenen und apathogenen Säurefesten nicht als eine „im biologischen Sinne streng spezifische Reaktion“. LESCHKE gelang es, durch Absättigung von Tuberkuloseimmunseris mit säurefesten Saprophyten, eine Abtrennung dieser Gruppe von den pathogenen Säurefesten zu erzielen.

Eine genauere Differenzierung der einzelnen saprophytischen Arten konnte von MUCH und LESCHKE im Komplementbindungsversuch vorgenommen werden. Sie fanden bei der Prüfung gegen ein Ziegentuberkuloseimmunserum die stärkste Komplementbindung bei humanen und bovinen Tuberkelbacillen, schwächere bei Blindschleiehtuberkelbacillen und Harnbacillen, und die schwächste bei Timotheegrasbacillen. Nach ähnlichen Versuchen von DEILMANN sind den Tuberkelbacillen die Harn- und Leprabacillen am nächsten verwandt, am entferntesten die Blindschleichen- und Timotheegrasbacillen; ČEPULIČ kam zu

gleichen Resultaten. Auch HAENDEL, L. LANGE und HEUER konnten, nach erfolgloser Verwendung von Agglutinations- und Präcipitationsmethoden, durch Komplementbindung eine gewisse Gruppendifferenzierung unter den einzelnen Säurefesten treffen.

Wie weitere Versuche von MUCH und seinen Schülern zeigten, besitzen nicht nur die Bakterienproteine, sondern auch die Lipoidfraktionen der säurefesten Mykobakterien antigene Eigenschaften. Auch für diese „Partigene“ trifft im wesentlichen die Ansicht DEILMANNs zu, daß der Receptorenapparat der pathogenen und apathogenen Säurefesten nur *quantitative* Verschiedenheiten aufweist. Die mit verschiedenen Lipoidfraktionen ausgeführten Komplementbindungsversuche ergaben daher zum größten Teil nur gruppenspezifische Reaktionen, die keine detailliertere Gruppeneinteilung der Säurefesten ermöglichten. Wenn auch in einzelnen Fällen die Komplementbindung mit homologen Stämmen der mit heterologen Stämmen überlegen war, so fand doch stets ein mehr oder weniger starkes Übergreifen auf die gruppzugehörigen Verwandten statt (OGAWA; vgl. auch REITER und OGAWA, PINNER, TWORT, TODD und PERKINS, MUCH und HÖSSLI, WILLS, DIENES und BALAS, PFANNENSTIEL (Referat), KORFF-PETERSEN und LIESE, NAKAZAWA).

Die Komplementbindungs- und Agglutinationsversuche mit Leprabacillen sind hauptsächlich unter dem Gesichtspunkt ausgeführt worden, auf diese Weise *den* eigentlichen Lepraerreger zu identifizieren. Während nun DUVAL und HARRIS, HARRIS und LANDFORD keine Beeinflussung der KEDROWSKISCHEN Bacillen durch Lepraimmunseris fanden, stellten im Gegensatz dazu KRITSCHIEWSKI und BIRGER fest, daß gerade dieser Bacillus enge serologische Beziehungen zu den direkt aus Lepraknoten gewonnenen Antigenen besitzt.

Auf weitere serologische Differenzierungsversuche von ALEXANDRESKU, CURRIE und CLEGG, ČEPULIČ, B. MÖLLERS, BOQUET, FURTH und ARONSON, SLIWENSKY und anderen Autoren soll hier nicht näher eingegangen werden, zumal sich aus diesen Beobachtungen keine neuen Gesichtspunkte für die Klassifizierung der säurefesten Saprophyten ergeben. Auch hierbei wurde immer wieder festgestellt, daß zwischen den einzelnen Vertretern der säurefesten Bakterien, einschließlich der sog. Leprabacillen, eine engere oder weitere serologische Verwandtschaft besteht, ohne daß diese Arbeiten die pathogenetische Bedeutung dieser „Leprabacillen“ hätten weiter aufklären können. Nach den oben bereits dargelegten Gesichtspunkten besteht zur Zeit kein Grund, die aus Lepromen gezüchteten säurefesten Stämme, soweit sie leicht kultivierbar sind, von den anderen säurefesten Saprophyten abzutrennen.

Abgesehen von den geschilderten serologischen Methoden ist noch eine weitere immunbiologische Reaktion zur Differenzierung der säurefesten Saprophyten, allerdings ebenfalls ohne Erfolg, angewendet worden. Mit Hilfe eines aus säurefesten Saprophyten hergestellten *Tuberkulins*¹ gelingt es bei einem entsprechend vorbehandelten Tier eine mehr oder weniger spezifische, allergische Reaktion hervorzurufen. B. und E. LANGE stellten vergleichende Intracutanproben mit solchen „Saprophytentuberkulinen“² und Altuberkulin bei tuberkulösen Meer-

¹ Die „Saprophytentuberkuline“ sind auch gelegentlich als Antigene in Komplementbindungsversuchen verwendet worden.

² Das aus Timotheebacillen hergestellte Tuberkulin wird von französischen Autoren auch als „Phléolin“ bezeichnet.

schweinchen an. Zum Auslösen von deutlichen Reaktionen benötigten sie hier im Vergleich zum Alttuberkulin relativ große Dosen von „Saprophyten-Tuberkulin“ oder von lebenden säurefesten Saprophyten. Bei der Prüfung dieser „Saprophytentuberkuline“ an 56 klinisch tuberkulösen Patienten wirkten dagegen diese Stoffe bereits in annähernd gleichen Konzentrationen wie das KOCHSche Tuberkulin. Die PIRQUET-Proben an 7 tuberkulösen Kindern zeigten aber wieder das Alttuberkulin einem Schildkrötenbacillen-Tuberkulin weit überlegen. S. MEYER fand bei Vorbehandlung von *Meerschweinchen* mit verschiedenen säurefesten Stämmen eine streng spezifische Lokalreaktion für das Tuberkulin des einverleibten Stammes. Der menschliche Körper erwies sich bei diesen Versuchen aber reaktionsfähiger als der tierische, da mit *einer* Art von Kaltblütertuberkelbacillen vorbehandelte Individuen auch gegen die anderen Kaltblüter (Saprophyten-) -Tuberkuline reagierten. — Die durch die verschiedenen Tuberkuline ausgelösten Lokalreaktionen sollen nach Angaben dieser Autorin in Aussehen und Stärke weitgehende Unterschiede aufweisen. Die „aktivsten“ Stämme unter diesen Bakterien sollen die Schildkrötentuberkel- und die Trompetenbacillen sein, die auch mit den humanen Tuberkelbacillen und ihren Produkten zur Erzeugung einer Lokalreaktion in Wechselwirkung treten können.

Auf ähnlichem Gebiete liegen die Beobachtungen von BIELING und SCHWARTZ, die bei Vorbehandlung eines Kaninchens mit MARCHOUXschen Leprabacillen und nachfolgender boviner Tuberkuloseinfektion die gleichen hyperergischen Erscheinungen beobachten konnten, wie bei einem mit humanen Tuberkelbacillen vorbehandelten Tiere. KRAUSE und BALDWIN führten ähnliche Versuche mit Smegma-, Timothee-, Butterbacillen und Warmblütertuberkelbacillen aus. Sie fanden, daß die mit einem dieser Stämme sensibilisierten Tiere im anaphylaktischen Shock zugrunde gingen, wenn eine beliebige Art aus dieser säurefesten Gruppe noch einmal einverleibt wurde. Injektionen von *Bac. subtilis*, die als Kontrollen dienten, lösten niemals derartige Reaktionen aus. (Vgl. auch LESCHKE, „Über die Wirkung eines akut wirkenden Überempfindlichkeitsgiftes aus säurefesten Bakterien und aus dem Neutralfette der Tuberkelbacillen“.)

Für ein etwas differenzierteres immunbiologisches Verhalten innerhalb der Gruppe säurefester Saprophyten und Kaltblütertuberkelbacillen scheinen die Befunde von KRAUS und HOFER zu sprechen. Diese Autoren beobachteten, daß in der Bauchhöhle von Meerschweinchen, die mit säurefesten Schildkröten-, Fisch-, Frosch- und Smegmabacillen vorbehandelt sind, bei nachträglicher intraperitonealer Injektion eines dieser Stämme, ausschließlich die zur Immunisierung verwendete Bakterienart aufgelöst wird. Solche aktiv immunisierten Tiere sollen sich daher — nach Art des PFEIFFERSchen Versuches — zur strengen biologischen Differenzierung der einzelnen Typen von säurefesten Bakterien eignen.

II. Die praktische Bedeutung der säurefesten Saprophyten.

Die praktische Bedeutung der säurefesten Saprophyten liegt auf zweierlei Gebieten: dem *therapeutischen* und dem *diagnostischen*. Während die in therapeutischer Hinsicht gehegten Hoffnungen sich bisher nicht erfüllt haben,

beginnen die säurefesten Saprophyten für gewisse Gebiete der bakteriologischen Tuberkulosediagnostik gerade in letzter Zeit eine wesentliche Rolle zu spielen.

1. Therapeutische Versuche mit säurefesten Saprophyten.

Die ersten therapeutischen Versuche mit säurefesten Saprophyten, zu denen wir hier mit den oben gemachten Einschränkungen auch die sog. „Kaltblütertuberkelbacillen“ rechnen wollen, wurden von MOELLER mit Blindschleichen-Tuberkelbacillen und Timotheebacillen vorgenommen. MOELLER konnte in seinen Versuchen feststellen, daß Meerschweinchen, die mit einem dieser Stämme vorbehandelt waren, gegen eine nachfolgende Tuberkuloseinfektion geschützt blieben. In heroischer Weise hat dann MOELLER an sich selbst den Versuch wiederholt, indem er sich zunächst mit Blindschleichtuberkelbacillen immunisierte und dann mit virulenten Tuberkelbacillen infizierte. Auch eine Frau von B. stellte sich MOELLER für gleiche Versuche zur Verfügung. Ein Jahr nach diesem gefährlichen Experiment berichtet MOELLER, daß weder bei ihm noch bei der anderen Versuchsperson schädliche Folgen eingetreten seien. Leider kommt diesem mit außerordentlichem Mute vorgenommenen Experiment nur bedingte Beweiskraft zu, da man immer die Möglichkeit in Betracht ziehen muß, daß das Ausbleiben einer unmittelbaren Schädigung (durch die Tuberkelbacillinjektion) vielleicht auf eine Infektionsimmunität bei bereits bestehender, latenter Tuberkulose zu beziehen ist.

Kurze Zeit nach MOELLERs Versuchen wurde in ähnlicher Weise von FR. FRIEDMANN der oben erwähnte Schildkrötenbacillus für Immunisierungs- und Heilzwecke beim Menschen und Tieren empfohlen. Der Schildkröten-Tuberkelbacillus, den FRIEDMANN für einen abgeschwächten humanen Tuberkelbacillus hielt, sollte, etwa ähnlich wie der BCG-Stamm CALMETTES, bei Mensch und Tier eine „Infektionsimmunität“ hervorrufen.

I. FÜRTH hebt sehr mit Recht den Unterschied zwischen der JENNERSchen Vaccination und der Immunisierung mit saprophytischen Säurefesten, ja selbst avirulenten Tuberkelbacillen hervor — zwei Verfahren, die immer wieder miteinander verglichen worden sind (MOELLER): Im ersten Falle wird die Natur *nachgeahmt*, im zweiten sucht man sie zu *übertreffen*.

Den FRIEDMANNschen Arbeiten folgte eine Fülle von Veröffentlichungen, aus deren verwirrenden Widersprüchen unmöglich ein klares Bild über Wert oder Unwert dieses Schutz- und Heilverfahrens zu gewinnen ist. (Von ausführlicheren Darstellungen über dieses Thema vergleiche PIORKOWSKI, HOLT-MANN, UHLENHUTH und L. LANGE, ORTH und RABINOWITSCH, L. LANGE, RABINOWITSCH). Soviel scheint aber aus den zahlreichen Versuchen deutscher und ausländischer Autoren mit einiger Sicherheit hervorzugehen, daß es wenigstens beim *Tier* gelingt, durch geeignete Vorinfektion mit FRIEDMANN-Bacillen oder anderen säurefesten Saprophyten den Ablauf einer nachträglichen Tuberkuloseinfektion unter Umständen wesentlich zu verzögern¹; eine sichere Ausheilung einer floriden Tuberkulose durch Behandlung mit diesen Stämmen konnte jedoch bisher kaum je erzielt werden. (Vgl. zu diesem Kapitel auch die

¹ RABINOWITSCH hält die durch FRIEDMANN-Bacillen und andere säurefesten Saprophyten erzielte Resistenzsteigerung gegen nachträgliche Tuberkuloseinfektion für eine unspezifische Erscheinung, da sich auch mit Prodigiosuskulturen ein ähnlicher Effekt erreichen lassen soll.

Arbeiten von CHABAUD, BRAUER, KIRCHNER, KRUSE, LIBBERTS und RUPPEL, LINDNER, MOELLER, FRIEDMANN, ORTH und RABINOWITSCH, PIORKOWSKI, RABINOWITSCH, SAENZ, SCHEIDEMANN, SCHWALBE (Umfrage), SELTER, STRAUCH und BINGEL; UHLENHUTH, L. LANGE und KERSTEN, SELIGMANN und KLOPSTOCK, KÜSTER, KLOPSTOCK, SCHLEICH, E. MÜLLER, THALHEIM, IMMELMANN, KRAUS und FRIEDMANN, LURIE, BAUM, ALBRECHT, HOLTMANN, B. LANGE, KOIKE, VERCELLANA, sowie den Referatenteil des Zbl. Bakter. in den Jahrgängen 1914—1924.)

2. Die Bedeutung der säurefesten Saprophyten für die bakteriologische Tuberkulosedagnostik.

Die spezifischen färberischen Eigenschaften der Tuberkelbacillen gestatten es, daß bei den laufenden Laboratoriumsuntersuchungen von Sputum, Eiter und ähnlichen Materialien die Diagnose „Tuberkelbacillen“ sich im allgemeinen auf den rein *mikroskopischen* Nachweis von säurefesten Stäbchen beschränken darf. Die Zahl der Fehler, die hierbei unterlaufen können, wird wohl nur sehr gering sein, aber es gibt doch bestimmte Fälle (s. u.), bei denen man eine Verwechslung echter Tuberkelbacillen mit säurefesten Saprophyten in Betracht ziehen muß. Eine tinktorielle Differenzierung der saprophytischen und pathogenen Säurefesten ist nur in einem Teil der Fälle durch eine protrahierte Entfärbung, bzw. eine der Färbung vorausgeschickte Entfettung möglich (s. S. 85 und S. 88). Hier vermögen oft nur Züchtungsverfahren und Tierversuch endgültigen Aufschluß zu verschaffen.

Als Hauptunterscheidungsmerkmale der Kulturen von saprophytischen Säurefesten und Tuberkelbacillen wurden oben folgende Gesichtspunkte hervorgehoben: Die Säurefesten Saprophyten zeigen

1. eine große *Anspruchslosigkeit* im *Nährstoffbedarf* (Wachstum auf allen Nährböden).
2. *Anpassungsfähigkeit* an verschiedene *Temperaturbedingungen* (Wachstum bei 22—45°, evtl. noch darunter und darüber).
3. *Schnelles* Wachstum (üppige Vermehrung nach 2—6 Tagen).
4. *Fehlen* einer wesentlichen *Tierpathogenität* (im allgemeinen nur Lokal-erkrankungen).

Es kommen zweifellos aber auch Fälle vor, bei denen selbst diese Merkmale nicht zu einer sicheren Abgrenzung von säurefesten Saprophyten und Tuberkelbacillen ausreichen. Besonders schwierig kann diese Unterscheidung werden, wenn es sich um avirulent gewordene, ursprünglich pathogene Tuberkelbacillen handelt, von denen man, dank der in den letzten Jahren wesentlich verbesserten Züchtungstechnik, jetzt eine größere Anzahl kennen gelernt hat (vgl. auch UHLENHUTH und W. SEIFFERT). Auf die schwierige Differenzierung, besonders zwischen apathogenen Hühnertuberkelbacillen und saprophytischen Säurefesten ist bereits von L. LANGE hingewiesen worden¹.

¹ Die Frage, ob außer den bekannten Warmblütertuberkelbacillen, den „echten“ Kaltblütertuberkelbacillen und den säurefesten Saprophyten vielleicht noch gewisse andere, bisher weniger bekannte Zwischenformen existieren, muß nach den Befunden von BEAVEN, SAENZ, KARWACKI, NÈGRE, VALTIS und LAROCHE als durchaus diskutabel erachtet werden.

Die Versuche, in solchen fraglichen Fällen eine Typentrennung der Stämme durch serologische Methoden vorzunehmen, dürften nach den oben mitgeteilten Erfahrungen (s. S. 109f.) wenig erfolgversprechend sein.

Die weitgehende Receptorengemeinschaft innerhalb der Gruppe säurefester Myobakterien verhindert wohl in den meisten Fällen eine serologische Identifizierung unbekannter säurefester Kulturen. Es liegt aber der Gedanke nahe, gerade diese enge serologische Verwandtschaft für einen anderen praktischen Zweck nutzbar zu machen, nämlich die *serodiagnostischen* Verfahren bei *Lepros*- und *Tuberkuloseerkrankungen* (Komplementbindungs-, Agglutinations- und Präcipitationsmethoden). Da gerade bei diesen Erkrankungen die Herstellung eines brauchbaren, spezifischen Antigens oft mit großen Schwierigkeiten und Gefahren verbunden ist, würde sich vielleicht der Versuch lohnen, statt der schwer verarbeitbaren Tuberkelbacillenkulturen (bzw. Lepromknoten), die leicht züchtbaren saprophytischen Säurefesten zu verwenden, bei denen sich häufig ohne große Schwierigkeiten homogene Suspensionen herstellen lassen. Zunächst würden sich für solche Agglutinations- und Komplementbindungsversuche Kulturgemische von säurefesten Saprophyten (oder Extrakte aus diesen) empfehlen, um auf diese Weise ein gruppenspezifisches, receptorenreiches Antigen zu gewinnen.

Auf die verhängnisvollen Fehlerquellen, die sich bei rein *mikroskopischen* Untersuchungen durch die Verwechslung von Smegmabacillen mit echten Tuberkelbacillen ergeben, haben u. a. WEBER, WALKER, BUNGE und TRANTENROTH aufmerksam gemacht. Diese Autoren berichten über einige Fälle, bei denen die Verkenning von Smegmabacillen zu Nierenexstirpationen Anlaß gegeben hatte. Unter Berücksichtigung dieser Irrtumsmöglichkeiten wird heute wohl allgemein zur Diagnose der Tuberkelbacillen im Urin ein Tierversuch vorgenommen. Damit sind alle Verwechslungen in dieser Hinsicht ausgeschlossen¹. Weniger bekannt sein dürfte es, daß man auch im Sputum gelegentlich säurefeste Bakterien findet, bei denen es sicher sich nicht um Tuberkelbacillen handelt. In der obigen Zusammenstellung (S. 91) wurden bereits die Befunde von RABINOWITSCH erwähnt, die bei Lungengangrän säurefeste Saprophyten aus dem Sputum und post mortem auch aus dem erkrankten Gewebe züchtete. In ähnlicher Weise konnte MOELLER bei Bronchiektasien und LICHTENBERG bei Bronchitis fibrinosa solche säurefeste Stäbchen nachweisen (vgl. auch PAPPENHEIM und A. FRAENKEL). Es sei in diesem Zusammenhange auch auf die an den Tonsillen und anderen Stellen der Mundhöhle vorkommenden säurefesten Stäbchen (LAABS, MARZINOWSKI) hingewiesen, die unter Umständen durch Kontakt mit Wasser dorthin gelangen (s. o. Nachweis der säurefesten in Zahnbürste und Mundwasser). Gelegentlich mag auch durch roh genossene Nahrungsmittel (Milch, Butter, Obst) eine solche Infektion mit säurefesten Stäbchen zustande kommen. Bei dem Befund säurefester Bakterien im Sputum von Bläsern wird man immer auch an einen retrograden Transport von säurefesten Trompetenbacillen in die Mundhöhle denken müssen. Es ist ferner zu berücksichtigen, daß auch die Gefäße, in denen das Sputum oder der Urin aufgefangen wird, gelegentlich durch Leitungswasser „infiziert“ sein können. Wenn auch die Zahl der säurefesten Stäbchen in einer geringeren Menge von Leitungswasser außerordentlich spärlich sein mag, so empfiehlt sich doch zum Schutze vor Verwechslungen, das Material niemals in wassergefüllten Gefäßen aufzufangen. *Besonders der einmalige Befund von vereinzelt säurefesten Stäbchen im mikroskopischen Präparat wird bei fehlendem klinischem und röntgenologischem*

¹ Auch mit der HOHNschen *Züchtungsmethode* läßt sich in den meisten Fällen ein mit dem Tierversuch übereinstimmendes Resultat erzielen.

Befund den Verdacht auf die geschilderten Irrtumsmöglichkeiten hinlenken müssen. In solchen Fällen sind mehrmalige Kontrolluntersuchungen unerlässlich (vgl. NEISSER, FECHTER).

Die umfangreichste Zusammenstellung über das Vorkommen von „falschen Tuberkelbacillen“ stammt aus der Tuberkuloseberatungsstelle in Bremen von GRASS und LÖWEN. GRASS berichtete 1928 auf der Tuberkulosestagung in Wildbad über 76 solche Beobachtungen, die er im Laufe von 3 Jahren gesammelt hatte. LÖWEN konnte während zweier Jahre in 5,4% seiner Fälle den Befund von säurefesten Stäbchen im Sputum erheben, ohne daß klinische und röntgenologische Daten irgendwelchen Anhalt für eine aktive Tuberkulose boten. Im ganzen sind in der Bremer Tuberkulosefürsorge etwa 130 solcher Patienten bekannt geworden. „Bei 12 Patienten wurden die Bacillen 3mal und öfter, bei 16 Patienten zweimal nachgewiesen, bei allen übrigen nur einmal und dann meist spärlich (LÖWEN).“ Die meisten dieser Kranken konnten durch mehrere Jahre hindurch beobachtet werden; abgesehen von einem später auch klinisch geklärten Falle einer atypisch verlaufenden Lungentuberkulose waren bei den übrigen Patienten im Laufe der Jahre niemals irgendwelche tuberkulöse Lungenaaffektionen festzustellen.

LÖWEN betont bei seinen Beobachtungen mit Recht, daß sich keineswegs in allen diesen Fällen behaupten läßt, „daß die gefundenen Bacillen keine echten Tuberkelbacillen gewesen seien. Abgesehen vom Vorkommen von Verwechslungen liegt die Möglichkeit vor, daß bei einer Anzahl unserer Patienten echte KOCHSche Bacillen aus einem kleinen Herde ausgeschieden wurden, der klinisch und auf dem Röntgenbild nicht nachzuweisen war“. Andererseits hält er aber auch das gelegentliche Vorkommen von säurefesten Saprophyten im Sputum für durchaus wahrscheinlich (vgl. auch BENDER). So waren z. B. bei 16 Fällen „nicht-pathogene Säurefeste“ im Sputum von Bronchiektatikern zu beobachten; LÖWEN läßt die Frage offen, ob es sich in diesen Fällen um echte, avirulente Tuberkelbacillen oder säurefeste Saprophyten gehandelt hat. Züchtungs- und Tierversuche wurden von dem Autor zur weiteren Klärung der Frage anscheinend nicht vorgenommen. Eine regelmäßige Ausscheidung von säurefesten Stäbchen im reichlichen Sputum der Bronchiektatiker konnte in keinem Falle festgestellt werden.

Nach einer weiteren Beobachtung LÖWENs können auch Bruchstücke von säurefesten Sporangien zur Verwechslung mit echten säurefesten Bakterien im Sputum Anlaß geben. Ähnliches ist ja auch von den säurefesten Aktinomyceten und Streptotricheen bekannt.

In einer neueren Veröffentlichung warnt FECHTER mit Rücksicht auf die „säurefesten Stäbchen bei tuberkulose-negativem Lungenbefund“ vor einer übereilten amtlichen Meldung, ohne genügende klinische und röntgenologische Klärung des Falles (vgl. auch NEISSER, LANDOLT).

Ähnliche Fehlerquellen wie bei der Untersuchung des Sputums und Urins kommen natürlich auch bei anderen menschlichen und tierischen Materialien in Betracht. Bei der großen Widerstandsfähigkeit der säurefesten Saprophyten können diese Keime ohne Schädigung ihrer Färbbarkeit und ihrer Wachstumsfähigkeit den ganzen Darm passieren (MORETTI). Wenn man bedenkt, daß säurefeste Stäbchen in Butter und Milch oft recht zahlreich vorhanden sind, kann das gelegentliche Vorkommen dieser Keime im Stuhl nicht weiter erstaunen;

besonders bei einem Patienten mit reiner Milchdiät wird die mikroskopische Stuhluntersuchung diese Tatsache zu berücksichtigen haben. Beim Rinde spielt weiterhin die Aufnahme von säurefesten Saprophyten durch Gras und Heu eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Auch im Eiter oberflächlicher Geschwüre mögen gelegentlich säurefeste Stäbchen vorkommen, die nichts mit den pathogenen Mykobakterien zu tun haben. Solche säurefesten Saprophyten finden sich, wie oben erwähnt, schon auf der normalen Hautoberfläche; zerfallendes Gewebe scheint ihrer Ansiedlung und Vermehrung besonders förderlich zu sein (vgl. auch das Vorkommen bei Lepra, ulcerierten Schankern, Lungengangrän; über „exogene Säurefestigkeit“ s. S. 86f.).

Es wird sich in den geschilderten Fällen nicht stets um *lebende* säurefeste Bakterien handeln. Da aber die mikroskopische Differentialdiagnose keineswegs zuverlässig ist, sollte man in allen zweifelhaften Fällen versuchen, durch Züchtung und Tierversuch weitere Aufklärung zu schaffen. Eine Parallelzüchtung bei 22° und 37° wird oft in wenigen Tagen schon den Verdacht bestätigen können, ob es sich in fraglichen Fällen um säurefeste *Saprophyten* gehandelt hat, da ja die echten Tuberkelbacillen bei 22° nicht gedeihen können¹ (s. S. 103). Ein endgültiges Urteil wird man aber erst dann gewinnen können, wenn auch im Laufe mehrerer Wochen auf den 37°-Kulturen keine echten Tuberkelbacillen gewachsen sind. (Es sei in diesem Zusammenhang an die Beobachtung von JAKOBITZ und KAYSER erinnert, die in der Trompete eines Musikers nebeneinander saprophytische säurefeste und echte Tuberkelbacillen nachweisen konnten.)

Auf eine durch säurefeste Stäbchen bedingte Irrtumsmöglichkeit bei *Filtrationsversuchen mit Tuberkelbacillen*² haben B. LANGE, EICHBAUM und W. SEIFFERT aufmerksam gemacht³.

„Französische Forscher wollen nach Infektion von Meerschweinchen mit filtriertem tuberkulösem Material in den Tieren avirulente, nicht züchtbare säurefeste Stäbchen nachgewiesen haben, die sie als eine besondere Form der Tuberkelbacillen ansprechen. Aber erst wenn das Vorliegen einer spontanen Infektion mit säurefesten Saprophyten ausgeschlossen worden ist, kann diese Deutung Anspruch auf Anerkennung erheben.“ (W. SEIFFERT, vgl. auch die oben erwähnten Befunde dieses Autors über das Vorkommen von säurefesten Saprophyten in normalen Tieren.) B. LANGE erwägt sogar die Möglichkeit, daß „Spontaninfektionen von Tieren“ mit säurefesten Saprophyten dadurch zustande kommen können, daß aus Luft und Staub diese Keime eingeatmet und in die benachbarten Lymphdrüsen verschleppt werden.

Das größte aktuelle Interesse beanspruchen die säurefesten Saprophyten wohl bei der *Züchtung von Tuberkelbacillen aus dem Blute* nach der Methode von E. LÖWENSTEIN.

¹ Es muß aber hier betont werden, daß es auch unter den säurefesten Saprophyten einige Stämme gibt, die zunächst (d. h. in den ersten Kulturen) ausschließlich bei höherer Temperatur gedeihen oder zum mindesten hier ein besseres Wachstum zeigen als bei niederen Temperaturgraden, so z. B. der Butterbacillus KORN, gewisse Erdbacillen (FREY und HAGAN), säurefeste Hautbacillen (MOELLER) u. a. m.).

² Vgl. MONALDI und VALTIS, PAISSEAU und VIALARD.

³ Die Versuche zum Nachweis filtrierbarer, wachstumsfähiger Bestandteile bei den säurefesten Saprophyten selbst, haben bisher zu keinen überzeugenden Ergebnissen geführt (CAPUANI, MORIN und VALTIS). Nur JELIN und NINNI berichtet über erfolgreiche Filtrationsversuche mit Timotheebacillen.

Die Frage nach dem Vorkommen von Tuberkelbacillen im Blute wurde bereits vor etwa zwei Jahrzehnten mit großem Nachdruck bearbeitet. Damals standen im wesentlichen zwei Untersuchungsmethoden zur Verfügung, der mikroskopische Nachweis und der Tierversuch. Man suchte die mikroskopische Methode dadurch zu verfeinern, daß man das durch Essigsäure hämolysierte Blut mit Antiformin anreicherte (STÄUBLI und SCHNITZER, FORSYTH, LIEBERMEISTER¹). Mit dieser Methode konnten von einzelnen Autoren (LIEBERMEISTER, ROSENBERGER, KURASHIGE u. a.) „Tuberkelbacillen“ in erschreckend großer Zahl im Blute von Tuberkulösen und auch von Gesunden nachgewiesen werden. Bald danach konnte E. KAHN in ausgedehnten Untersuchungen zeigen, daß in eiweißfixierten Blutausstrichen eine Anzahl von organischen und anorganischen Bestandteilen die Färbung der Tuberkelbacillen annehmen und so zu Irrtümern Anlaß geben kann (Blutkörperchenschatten, Fibrin, Leukocyten, Granula, Krystalle u. ä., vgl. auch ROSENBACH). Auf eine andere Fehlerquelle der mikroskopischen Tuberkelbacillenuntersuchung, nämlich der Verunreinigung des Materials mit säurefesten Wasserstäbchen wurde zum ersten Male von BREM und BEITZKE (s. o.) aufmerksam gemacht (vgl. auch Rumpf; ROTHACKER und CHARON, BURNHAM). Als einziges verlässliches Mittel, Tuberkelbacillen im Blut nachzuweisen, blieb bei der damals noch wenig entwickelten Tuberkelbacillenzüchtungstechnik der Tierversuch übrig².

Wir interessieren uns hier ausschließlich für die Fehlerquellen, die sich bei der kulturellen Tuberkelbacillenuntersuchung des Blutes durch die säurefesten Saprophyten ergeben. Anlässlich unserer eigenen Nachprüfung der LÖWENSTEINschen Methode haben wir bereits die Frage aufgeworfen, ob es sich bei den aus dem Blute gezüchteten säurefesten Stämmen anderer Autoren tatsächlich in allen Fällen um echte Tuberkelbacillen handelt, oder ob nicht gelegentlich auch säurefeste Saprophyten als Fehlerquellen in Betracht kommen. Kurz darauf erschienen die Veröffentlichungen von POPPER, BODART und SCHINDLER, RABINOWITSCH und TORRI, welche die Berechtigung dieses Zweifels darlegten (vgl. auch SAENZ). RABINOWITSCH züchtete von 305 tuberkulösen Patienten im ganzen 10 Stämme von säurefesten Bakterien. 5 dieser Kulturen wurden einer genaueren Prüfung unterworfen; diese Stämme zeigten so wenig Ähnlichkeit mit echten Tuberkelbacillen, daß B. LANGE gelegentlich einer Demonstration diese Bakterien mit den bekannten säurefesten Saprophyten identifizierte. RABINOWITSCH selbst ließ die Frage offen, ob es sich hierbei nicht evtl. auch um modifizierte Tuberkelbacillen handeln könnte. Die Züchtung *typischer* Tuberkelbacillen aus dem Blute von Lebenden glückte ihr niemals.

POPPER, BODART und SCHINDLER konnten sowohl aus dem strömenden Blute als auch aus dem Leichenblute von Tuberkulösen und Nichttuberkulösen in 12 Fällen Stämme gewinnen, welche ebenfalls die Charakteristica der säurefesten Saprophyten zeigten. SCHWABACHER³ züchtete die gleichen Keime aus dem Blute gesunder Kaninchen (Blutentnahme aus der Ohrvene; vgl. auch BACMEISTER). Auch LÖWENSTEIN (vgl. TORRI) gewann in 8 Fällen aus Patientenblut Kulturen von säurefesten Saprophyten; LÖWENSTEIN erwägt dabei die Möglichkeit, daß diese für den Menschen im allgemeinen ungefährlichen Keime gelegentlich in die Blutbahn kommen und von dort aus unter Umständen leichte

¹ Lit. s. bei E. KAHN.

² Auch dem häufig erhobenen Befunde von *Leprabacillen* im strömenden Blute muß man mit der gleichen Kritik begegnen. Die Untersuchungen von HOHN (Essen), der aus Stallfliegen „typische“ säurefeste Saprophyten züchten konnte, mahnen gegenüber den Beobachtungen von MINETT, HONEIJ und PARKER (Vorkommen von „Leprabacillen“ in Fliegen und Fliegenfaeces) zu großer Vorsicht.

³ Nach einer mündlichen Mitteilung.

Erkrankungen herbeiführen können¹. In ähnlicher Weise erklärt auch W. SEIFFERT die Befunde von HAGER (Werawald), wobei SEIFFERT an eine „Trinkwasserepidemie“ durch säurefeste Wasserstäbchen denkt. Auch der von TIEDEMANN gezüchtete Keim (s. o.) aus dem Blute einer an Chorioretinitis erkrankten Patientin gehört zu diesen Befunden.

Die Züchtung von säurefesten Saprophyten „aus dem Blut“ läßt sich viel zwangloser erklären, wenn man die Tatsache in Betracht zieht, daß diese Keime auch auf der Körperoberfläche vorkommen (MOËLLER, LAABS, LANGE und LINDEMANN). Schon MOËLLER fand diese Keime besonders an talgdrüsenreichen Stellen der Haut und wir selbst konnten in abgeschabten Schuppen der Ellenbeuge und der Kniekehle säurefeste Stäbchen nachweisen. In einem Falle glückte uns sogar die Reinkultur eines solchen Stammes, der sich in nichts von den bekannten säurefesten Wasser- oder Trompetenbacillen unterschied. In der durch Schweißabsonderung besonders aufgelockerten Haut der Fiebernden bzw. Bettlägerigen, bei denen wohl vielfach solche Blutuntersuchungen vorgenommen werden, finden vielleicht diese Keime auch einen besseren Nährboden zur Vermehrung (vgl. Züchtung von säurefesten Saprophyten in Serum und Cantharidenblase, MOËLLER). Es ist daher verständlich, daß solche säurefesten Keime mit in die Venenpunktionsnadel gelangen können, um schließlich „als säurefeste Keime aus dem Blute“ in geeigneten Kulturmedien reingezüchtet zu werden.

Die Verunreinigung einer solchen Spritze durch mangelhaftes Auskochen in einem mit säurefesten Saprophyten infizierten Wasser oder das Vorkommen säurefester Stäbchen in den bei der Blutverarbeitung verwendeten Flüssigkeiten (Natrium citricum, Aqua dest., vgl. BREM) wollen wir hier nicht in Betracht ziehen, da wir bei den geschilderten Befunden einwandfreie Technik voraussetzen.

Einer besonderen Deutung bedürfen noch die Befunde von POPPER, BODART und SCHINDLER, die säurefeste Saprophyten aus steril entnommenem Herzblut von Leichen züchten konnten (s. S. 92) (vgl. auch HARVEY PIRIE, POSCHARYSKI). Da „bisher kaum ein Kreisen apathogener Keime im Blut erwiesen ist“, glauben diese Autoren (POPPER, BODART und SCHINDLER), daß es sich bei diesen Bakterien um „Verunreinigungen“ handelt. Dank ihrer guten Wachstumsfähigkeit bei niedriger Temperatur können die säurefesten Saprophyten, die aus der Haut oder dem Darm stammen, auch in dem Leichenblut eine Anreicherung erfahren (vgl. MOËLLER, S. 92). Die Bedingungen für das agonale oder postmortale Einwandern von Keimen in die Blutbahn sind bisher noch zu wenig im einzelnen bekannt, um die hier interessierende Frage in allen Punkten befriedigend lösen zu können² (vgl. v. GUTFELD und E. MAYER).

Es bedarf wohl kaum eines besonderen Hinweises, daß diese Befunde von säurefesten Saprophyten bei Blutzüchtungen, die erstaunlichen, nichtreproduzierbaren Befunde LÖWENSTEINS keineswegs zu erklären vermögen. Es kam uns hier lediglich darauf an zu zeigen, welche Vorsicht man bei der Deutung von nicht näher differenzierten säurefesten Stämmen obwalten lassen muß. (Ausführliche Angaben über die „Löwensteinliteratur“ s. bei K. MEYER, BIANCHI, POPPER, BODART und SCHINDLER, TORRI, AXEN, EICHBAUM).

¹ Vgl. auch W. NEUMANN.

² Auch das häufige Vorkommen von echten Tuberkelbacillen im Leichenblut wird ja auf eine kurze ante oder post finem erfolgende Einschwemmung dieser Bakterien in das Zirkulationssystem zurückgeführt (RABINOWITSCH, POPPER, BODART und SCHINDLER).

3. Die Verwendung der säurefesten Saprophyten für Tuberkelbacillenmodellversuche.

Bei der engen biologischen Verwandtschaft der säurefesten Saprophyten mit den echten Tuberkelbacillen lag der Gedanke nahe, anstelle der schwerer züchtbaren und hochinfektiösen Tuberkelbacillenkulturen, die apathogenen Mykobakterien für gewisse Modellversuche zu verwenden. Besonders französische Autoren haben auf diesem Gebiet ausgedehnte Untersuchungen vorgenommen (BOQUET, NÈGRE und VALTIS, NÉLIS, NÉLIS und VAN BOECKEL, SAENZ, KOIZUMI). In Anlehnung an die CALMETTESchen Beobachtungen verfütterten NÉLIS und VAN BOECKEL Timotheebacillen an neugeborene und ältere Meerschweinchen; sie konnten dabei feststellen, daß wie beim BCG die Darmpassage für Bakterien in den ersten Lebenstagen bedeutend leichter von statten geht als in späterer Zeit. BOQUET, NÈGRE und VALTIS untersuchten ferner das Schicksal säurefester Bakterien im gesunden tierischen Organismus, indem sie die auf verschiedenste Weise verabfolgten Timotheebacillen (subcutan, intravenös, intraperitoneal, intratracheal) in den inneren Organen mit direkten mikroskopischen und kulturellen Methoden aufzufinden suchten. Auf diese Weise konnten sie ein klares Bild über den Verbleib der säurefesten Saprophyten im Blute gewinnen, woraus sich mit gewissen Einschränkungen vielleicht auch Rückschlüsse auf das Schicksal pathogener Säurefester im Organismus ziehen lassen. Als besonders bemerkenswerter Befund bei diesen Untersuchungen sei die Beobachtung erwähnt, daß bei subcutaner Infektion an der *Planta pedis* (Hinterpfote) des Meerschweinchens sich die Timotheebacillen bereits nach 30 Minuten in den Inguinal- und Subiliacaldrüsen nachweisen lassen.

Auf eine andere Verwendungsmöglichkeit der säurefesten Saprophyten zu „Modellversuchen“ wurde bereits früher von mir hingewiesen. Da die säurefesten Saprophyten in vieler Beziehung eine gleiche Unempfindlichkeit gegen schädigende Einflüsse zeigen wie echte Tuberkelbacillen, hätte man an ihnen ein ideales Modell, um auf ungefährliche Weise beispielsweise Händedesinfektionsversuche oder Desinfektionsversuche mit Wäsche und anderen Gegenständen vorzunehmen. Allerdings müßte zunächst genauer untersucht werden, wie weit die Parallelität der chemisch-physikalischen Unempfindlichkeit bei pathogen und apathogenen Säurefesten im einzelnen geht. Nach den Versuchen von SCHLOSSBERGER und PRIGGE sollen die saprophytischen Säurefesten durchwegs eine größere Metallresistenz besitzen als die pathogenen. Gegen Austrocknung und Hitze scheinen beide Keimarten etwa in gleichem Maße unempfindlich zu sein. Es gibt aber nach HELM auch besonders hitzeunempfindliche säurefeste Saprophyten, die sich sogar noch bei einer Temperatur von 58° zu vermehren vermögen. Andererseits besitzen die Tuberkelbacillen wohl im allgemeinen eine größere Antiformin- und Säureresistenz, obwohl auch in dieser Hinsicht einzelne säurefeste Saprophyten den Tuberkelbacillen kaum nachstehen.

Bevor man also die säurefesten Saprophyten in größerem Umfang für Hände-, Wäsche-, Kleider-, Nahrungsmittel-, Modelldesinfektionsversuche verwendet, muß man zunächst versuchen, einen saprophytischen Stamm ausfindig zu machen, der möglichst in allen Punkten der Tuberkelbacillenresistenz gleichkommt.

Anhang.

Methoden zur Reinzüchtung der säurefesten Saprophyten.

Ohne auf alle Methoden einzugehen, welche bisher zur Reinzüchtung säurefester Saprophyten verwendet worden sind, wollen wir im folgenden kurz diejenigen Verfahren schildern, die auch nach unseren eigenen Erfahrungen sich gut bewährt haben.

Obwohl die Fortzüchtung eines reinen Stammes säurefester Saprophyten selbst auf gewöhnlichen Nährböden ohne weiteres gelingt, bereitet die Gewinnung der ersten Reinkultur doch oft erhebliche Schwierigkeiten. Es ist deshalb empfehlenswert, die ersten Züchtungsversuche auf einem möglichst guten Nährboden vorzunehmen, wie ihn etwa der HOHNSche Eiernährboden oder die von LÖWENSTEIN zu Tuberkelbacillenzüchtung empfohlenen Nährböden darstellen. Aber auch ein Glycerinagar oder eine Glycerinbouillon mag in vielen Fällen für diese Zwecke schon genügen. Die Verunreinigungen der Kulturen durch andere Keime lassen sich am besten dadurch vermeiden, daß man das Material mit Schwefelsäure (s. u.), Antiformin (KERSTEN) oder Formalin (WEBER und TAUTE, PIATKOWSKI)¹ vorbehandelt. Nach intensivem Zentrifugieren wird dann das Sediment mit oder ohne vorherige Waschung auf einen Nährboden verimpft, dem ein für andere Keime wachstumshemmender Farbstoff (z. B. Malachitgrün) zugesetzt ist. B. LANGE hat bei der Züchtung von säurefesten Saprophyten aus Kaltblütern die Organstücke direkt in eine, mit wenigen Tropfen Malachitgrün versetzte, Glycerinbouillon versenkt und hat mit dieser Methode gute Erfolge erzielt.

Wir sind bei der Züchtung von säurefesten Stäbchen aus Wasser, Trompeten und Smegma meist in der folgenden Weise² vorgegangen:

Das mit steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmte Material wird zunächst eine halbe Stunde lang zentrifugiert. Danach wird der Bodensatz mit etwa 10 ccm einer 6—8 volumprozentigen Schwefelsäure behandelt. Nach guter Durchmischung mit der Pipette bleiben die Röhrchen noch 20 Minuten stehen und werden dann nochmals 5—10 Minuten lang zentrifugiert. Das *ungewaschene*, saure Sediment wird dann auf die HOHNSchen Nährböden (mit Malachitgrünzusatz) verimpft. Danach werden die Röhrchen mehrere Tage bis Wochen bei 22—30° bebrütet. Finden sich auf den mit säurefesten Stäbchen bewachsenen Röhrchen auch Schimmelpilze, die uns als häufigste Verunreinigungen gestört haben, so versuchen wir die weitere Reinzüchtung auf 3—5%igem Glycerinagar oder -gelatine, denen 4—6 Tropfen einer 1/100igen Krystallviolettlösung zugesetzt sind. In den meisten Fällen glückt es auf diese Weise, das Wachstum der Schimmelpilze soweit zu unterdrücken, daß man ohne Schwierigkeit reine, isolierte Kolonien von säurefesten Stäbchen abstechen kann. Die Fortzüchtung der Kulturen gelingt dann ohne Schwierigkeiten auf allen Nährböden.

Bevor man in der geschilderten Weise die Reinzüchtung versucht, ist es in manchen Fällen ratsam — besonders bei spärlichem Befund säurefester Stäbchen im Originalpräparat — zunächst eine *Anreicherung* der säurefesten Keime vorzunehmen. MOELLER empfahl bei der Züchtung von säurefesten Stäbchen aus der Haut die Verimpfung des Materials in Menschenserum, in dem diese

¹ Zit. nach BÜTTNER.

² In Anlehnung an die von HOHN zu Tuberkelbacillenreinzüchtung angegebene Methode.

Bakterien ein schnelles Wachstum als Oberflächenhäutchen zeigen sollen. In einem Falle konnte er sogar *in vivo* in einer Kantharidenblase eine solche Vermehrung beobachten. HEYMANN und SEIDEL und B. LANGE haben die große Metallunempfindlichkeit der säurefesten Keime zu deren Anreicherung nutzbar zu machen versucht. Sie brachten das Material in einen Nährboden, dem einige Messingstückchen zugesetzt waren; auf diese Weise konnten sie eine isolierte Vermehrung der Säurefesten erzielen.

In ähnlicher Weise habe ich die Verwendung der Metallresistenz auch zur *Reinzüchtung* empfohlen: legt man in die Mitte einer mit Colibacillen beimpften Gelatineplatte ein Fünfmarkstück, so wachsen diese Bakterien erst im Abstand mehrerer Millimeter von dem Umfang der Münze entfernt. Zum Unterschied davon kann man die Kolonien der säurefesten Stäbchen bis in die unmittelbare Nähe der Geldstücke verfolgen. Diese Erscheinung zeigen nur sehr wenig andere Keime. Es gelingt daher meist ohne Schwierigkeit, aus einem Bakteriengemisch die säurefesten Stäbchen in Münznähe rein abzustechen.

Eine besonders interessante Methode zur Anreicherung und Reinzüchtung von säurefesten Saprophyten aus Erde und ähnlichen Materialien wurde von SÖHNGEN angegeben. Er benutzte zu diesem Zwecke einen Nährboden, der außer verschiedenen Salzen als einzige Kohlenstoffquelle Benzin, Petroleum oder Paraffin enthält. Das Rezept lautet: In ein Erlenmeyerkölbchen von 450 ccm Inhalt kommen:

Leitungswasser	100,0 g
Bikaliumphosphat	0,05 g
Chlorammonium	0,05 g
Calciumcarbonat eine Spur	
+ ungefähr 1% von einem der Paraffine	
(Benzin, Petroleum, Paraffinöl $C_nH_{2n} + 2$)	
Bebrütung bei 20°, 28° und 37°	

Es findet dann eine Anreicherung der säurefesten Stäbchen besonders in der Nähe der Fetttröpfchen auf der Oberfläche statt. Davon werden dann Agarnährböden folgender Zusammensetzung beimpft:

Ausgewaschener Agar	2,0 g
Bikaliumphosphat	0,05 g
Magnesiumsulfat	0,05 g
Destilliertes Wasser	100,0 g

„Als Kohlenstoffquelle wird diesen Kulturböden gewöhnliches oder gereinigtes Petroleum aus einem auf den Deckel einer umgekehrten Kulturdose gestellten Schälchen zugeführt (SÖHNGEN).“ Das Petroleum verdampft dann und schlägt sich als irisierendes Häutchen an der Nährbodenoberfläche nieder. VIERLING brachte in ähnlicher Weise *mehrere* beimpfte Agarschalen in eine mit Benzindämpfen geschwängerte Atmosphäre. Im Gegensatz zu diesen Autoren, die ihre Kulturen bei 20°—37° züchteten, verwendeten FREY und HAGAN eine Bebrütungstemperatur von 45°; im übrigen hielten sie sich streng an die von SÖHNGEN angegebene Anreicherungsmethode. Durch die Wahl der höheren Temperatur konnten sie das Wachstum der hitzeempfindlichen Keime, speziell der Schimmelpilze und Aktinomyceten, unterdrücken und gelangten so zu einer isolierten Vermehrung von thermophilen, säurefesten Erdsaprophyten. Zur Reinzüchtung dieser Stämme bedienten sie sich des CONNSchen Nährmediums, dem zur Verhütung von Verunreinigungen Krystallviolett in der Verdünnung von 1 : 10 000 zugesetzt war.

Das CONNNSche Nährmedium enthält:

Agar	15,0 g
Glycerin	10,0 ccm
Sekundäres Kaliumphosphat	1,0 g
Natriumasparaginat	1,0 g
Wasser	1000,0 g

Die SÖHNGENSchen Nährböden sind bisher vorzugsweise zur Züchtung von säurefesten Bakterien aus der Erde benutzt worden¹. Es ist aber auch möglich, manche aus anderen Materialien stammenden säurefesten Mykobakterien auf diese Weise reinzuzüchten (vgl. unsere oben erwähnten Züchtungsversuche aus Zimmerstaub und Luft). Auch durch Verwendung anderer synthetischer Nährböden, wie sie etwa von H. BRAUN und WOLFF für Stoffwechselfersuche angegeben worden sind, ließe sich vielleicht ein isoliertes Wachstum bestimmter säurefester Saprophyten erzielen.

Literatur.

(Abgeschlossen Ende Dezember 1932.)

- ABEL, R. (1): Sitzg. biol. Abt. ärztl. Ver. Hamburg, 22. Dez. 1896. Münch. med. Wschr. **1897**, 182.
- (2): Aussprache zum Thema „Tuberkulose“. 15. Tagg. dtsch. Ver.igg. Mikrobiol. Gießen 1932. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 91* (1932).
- ALBRECHT, B.: Zur Frage der Tuberkuloseimmunisierung mit Paratuberkelbacillen. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1931**, 19.
- ALEXA, E.: Sur les propriétés biologiques du bacille de la fléole. Propriétés pathogènes, antigènes et allergisantes. Ann. Inst. Pasteur **42**, 1366 (1928).
- ALEXANDER: Zit. nach E. LÖWENSTEIN.
- ALVAREZ u. TAVEL: Recherches sur le bacille de Lustgarten. Arch. Physiol. norm. et path. **6**, No 7, 303 (1885).
- ARIMA, AOYAMA u. OHNAWA: Mitteilungen über ein Heilverfahren bei Tuberkulose. Zit. nach E. LÖWENSTEIN.
- ARONSON, H.: Zur Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wschr. **1898**, 484.
- ARONSON, J. D.: Spontaneous tuberculosis in saltwater fish. J. inf. Dis. **39**, 315 (1926).
- AUJESKY, A. (1): Beiträge zur Pathogenität der tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Stäbchen. Zbl. Bakter. I Orig. **36**, 415 (1904).
- (2): Experimentelle Untersuchungen mit dem bei 37° gezüchteten Fischtuberkelbacillus DUBARD. Zbl. Bakter. I Orig. **42**, 397 (1906).
- AXEN, A.: Beitrag zur Frage des Tuberkelbacillennachweises im strömenden Blut. Klin. Wschr. **1932**, 1949.
- BACMEISTER, A.: Zit. nach A. BRECKE. Handbuch der Tuberkulose von BRAUER, SCHRÖDER, BLUMENFELD, Bd. 1, S. 621. Leipzig 1923.
- BAERTLEIN u. TOYODA: Über Mutation bei säurefesten Bakterien. 7. Tagg. fr. Ver.igg. Mikrobiol. Berlin 1913. Zbl. Bakter. I, Ref. **57**, 281* (1913).
- BARANNIKOW, J.: (1) Zur Kenntnis der säurefesten Mikroben. Was für ein Mikrobium ist der sog. Smegmabacillus? Zbl. Bakter. I Orig. **31**, 282 (1902).
- (2): 8. Kongr. russ. Ärzte. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **31**, 426 (1902).
- BASS, SHAILER L. and TREAT B. JOHNSON: Some chemical changes accompanying the growth of timothybacilli on Long's synthetic medium. Amer. Rev. Tbc. **20**, 114 (1929).
- BATAILLON, DUBARD et TERRE: Essai de la tuberculose des vertèbres à sang froid. Dijon 1902.

¹ Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß in paraffin- und petroleumhaltigen Nährböden auch gewisse, im allgemeinen nichtsäurefeste Keime das Phänomen der „exogenen Säurefestigkeit“ zeigen können. Es empfiehlt sich daher bei allen mikroskopischen Untersuchungen aus solchen Nährmedien, die Präparate vor der Färbung mit Xylol oder Ätheralkohol zu entfetten.

- BATAILLON et TERRE (1): La forme saprophytique du bacille de la tuberculose humaine et aviaire. C. r. Acad. Sci. Paris **1897**, 1399.
- (2): Tuberculose et pseudotuberculose. C. r. Acad. Sci. Paris **1898**, 583.
- BAUM, F.: Über Tuberkulosebehandlung mit lebenden Kaltblütertuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1918**, 1222.
- BAUMGÄRTEL, T.: Grundriß der theoretischen Bakteriologie. Berlin 1924.
- BAYON, H.: The present position of leprosy research. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **56**, 592 (1913).
- BEAVEN, P. W.: Infantile pulmonary tuberculosis due to an unusual type of tubercle bacillus. Amer. J. Dis. Childr. **39**, 1270 (1930).
- and BAYNE-JONES S.: Mycobacterium (sp.?), Ryan strain, isolated from pleura exsudate. J. inf. Dis. **49**, 399 (1931).
- BECK: Zit. nach L. RABINOWITSCH.
- BEGBIE, R. S.: Microbic dissociation, with special reference to certain acid-fast bacilli. Ref. Zbl. Hyg. **23**, 294 (1931).
- BENDER: Demonstration tuberkelbacillenartiger Stäbchen. Ref. Med. Klin. **1921**, 1466.
- BENDER, M.: Zusammenfassender Bericht über die Bacillen bei Syphilis. Zbl. Bakter. I **1**, 327 u. 357 (1887).
- BENDER, W.: Zur Tuberkelbacillenfärbung, insbesondere zur Unterscheidung der Tuberkelbacillen-ähnlichen Stäbchen. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 381.
- BERGEY: BERGEYS Manual of Determinative Bacteriologie, p. 372 f. Baltimore 1923.
- BERTANI, M.: Beitrag zur Kenntnis der säurefesten, im Kot einiger Wirbeltiere anzutreffenden Bacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **72**, 270 (1914).
- BETEGH, L. v.: Der Tuberkelbacillus und die chromogenen säurefesten Bakterien vom Standpunkt der Differentialdiagnose. Zbl. Bakter. I Orig. **66**, 463 (1912).
- BIANCHI, LUIGI: Sul metodo di LOEWENSTEIN per la cultura del bacillo tuberculare dal sangue. Boll. Soc. med.-chir. Pavia **1932** (a. X), H. 2.
- BIELING, R. u. PH. SCHWARTZ: Über Immunitätsphänomene bei experimenteller Tuberkulose. Verh. 25. Tagg dtsch. path. Ges. **1930**, S. 334.
- BIENSTOCK, B.: Zur Frage der sog. Syphilisbacillen und der Tuberkelbacillenfärbung. Fortschr. Med. **4**, 193 (1886).
- BINGOLD, K.: Direkte Züchtung von Tuberkelbacillen aus dem strömenden Blut. Beitr. Klin. Tbk. **68**, 734 (1928).
- BITTER, H.: Über Syphilis- und Smegmabacillen nebst Bemerkungen über die färberischen Eigentümlichkeiten der Smegma- und Tuberkelbacillen. Virchows Arch. **106**, 209 (1886).
- BÖHM, J.: Über verschiedene Färbemethoden der Tuberkelbacillen und deren kritische Rezension. Zbl. Bakter. I Orig. **62**, 497 (1912).
- BOQUET, A.: (1): Sur l'absorption et l'élimination des bacilles de la fléole administrés au cobaye per os. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 176 (1927).
- (2): Sur les propriétés biologiques du bacille acido-résistant de Johné. C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 844 (1927).
- (3): Sur la culture du bacille acidorésistant de Johné. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 43 (1927).
- L. NÈGRE et J. VALTIS: (1): Sur la dispersion des bacilles paratuberculeux de la fléole inoculés au cobaye par la voie sous-cutanée. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 903 (1929).
- (2): Infection et surinfection du cobaye et du lapin par le bacille paratuberculeux de la fléole. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 838 (1929).
- (3): Sur la dispersion des bacilles paratuberculeux de la fléole inoculés au cobaye par la voie trachéale. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1225 (1930).
- (4): Sur la dispersion des bacilles tuberculeux inoculés au cobaye par la voie trachéale. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1227 (1930).
- (5): Sur la dispersions des bacilles tuberculeux inoculés au lapin et au cobaye par la voie sous-cutanée. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1229 (1930).
- BORDONI-UFFREDUZZI: Zit. nach CZAPLEWSKI.
- BRAUER, L.: Klinische Erfahrungen mit dem FRIEDMANNschen Tuberkuloseheilmittel. Dtsch. med. Wschr. **1914**, 833.
- BRAUN, H.: Zur Assimilation und Dissimilation bei Bakterien. 14. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Heidelbergl 1931. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, 5* (1931).
- BRAUN, H. u. S. KONDO: Der Verwendungsstoffwechsel des Tuberkelbacillus. Klin. Wschr. **1924**, 10.

- BRAUN, H. u. H. SCHMIDT: Zur Methodik der Untersuchung des Verwendungsstoffwechsels der Bakterien auf festem Boden. *Zbl. Bakter. I Orig.* **115**, 441 (1930).
- A. STAMATELAKIS u. S. KONDO: Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien I. *Biochem. Z.* **145**, 381 (1924).
- — u. R. GOLDSCHMIDT: Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien II. Der Verwendungsstoffwechsel der Kaltblütertuberkelbacillen (Blindschleichtuberkelbacillus und Schildkrötentuberkelbacillus FRIEDMANN). *Biochem. Z.* **146**, 573 (1924).
- BREM, W. V.: Investigations of blood for tubercle bacilli. Contamination of distilled water with acid-fast organisms a source of error. *J. amer. Med. Assoc.* **53**, 909 (1909).
- BRERETON, GILLERT E. and KARL W. SMITT: Studies on the smegmabacillus. *Amer. J. med. Sci.* **148**, 267 (1917).
- BRUYNOGHE, R. et M. ADANT: Un bacille paratuberculeux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 1050 (1932).
- BUGGE u. KIESIG: Über säurefeste Bacillen an Runkelrüben. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **1919**, 231.
- BÜHRMANN, J.: Beiträge zur Kenntnis der oligodynamischen Wirkung usw. *Z. Hyg.* **115**, 241 (1933).
- BUNGE, R. u. A. TRANTENROTH: Smegma- und Tuberkelbacillen. *Fortschr. Med.* **14**, 889, 929 (1896).
- BURNHAM, M. P.: Tuberculosis and Bacteriemia. *J. amer. med. Assoc.* **1902 II**, 731.
- BURVILLE-HOLMES, E.: (1) A study of the alleged presence of tubercle bacilli in the circulating blood. *Amer. J. med. Sci.* **139**, 99 (1910).
- (2): Acid-fast organisms in water. *N. J. med. J.* **91**, 737 (1910).
- BÜTTNER, H.: Zur Kenntnis der Mykobakterien, insbesondere ihres quantitativen Stoffwechsels auf Paraffinnährböden. *Arch. f. Hyg.* **97**, 12 (1926).
- CALMETTE, A. (1): Existe-t-il dans la nature des formes saprophytiques du bacille de KOCH usw. *Rev. de la Tbc.* **5**, 716 (1924).
- (2): The question of the transmutation of tubercle bacilli and paratubercle bacilli. *Amer. Rev. Tbc.* **12**, 355 (1925).
- CAPUANI, G. F.: (1) Il bacillo pseudotuberculare dello smegma come causa d'errore nella ricerca del bacillo di KOCH. *Ref. Zbl. Hyg.* **23**, 831 (1931).
- (2): Ricerche e osservazioni sulla filtrabilità dei germi paratubercolari. *Ref. Zbl. Hyg.* **26**, 442 (1932).
- CARNEVALI: Sul bacillo della pseudotuberculosis del latte e del burro. *Ann. Igiene* **10**, H. 4, 470 (1900).
- ČEPULIČ, W.: Biologische Verwandtschaft von Schildkrötentuberkelbacillen und anderen Säurefesten. *Beitr. Klin. Tbk.* **46**, 430 (1921).
- CHABAUD, I.: La valeur du vaccin de FRIEDMANN. *Revue de la Tbc.* **10**, 822 (1929).
- CHARGAFF, E.: Zur Kenntnis der Pigmente der Timotheegrasbacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **119**, 121 (1930).
- M. C. PANGBORN and R. J. ANDERSON: The chemistry of the lipoids of tubercle bacilli. XXIII. Separation of the lipid fraction from the timothy bacillus. *Biol. Chem.* **90**, 45 (1931).
- CHARRÓN, M. E.: Pathogene und saprophytische Formen des Tuberkelbacillus (Orig. spanisch.) *Ref. Zbl. Hyg.* **21**, 156 (1930).
- CLIFFORD, A. B.: Are acid-fast bacteria other than the tubercle bacillus commonly met in clinical laboratory work. *N. Y. med. J.* **91**, 740 (1910).
- COGHILL, R. D.: The nucleic acid of the Timothy Bacillus. *Biol. Chem.* **90**, 57 (1931).
- and ORSON D. BIRD: The chemical study of bacteria. A proximate chemical analysis of the timothy bacillus. *Biol. Chem.* **81**, 115 (1929).
- CORNET, G. u. A. MEYER: Tuberkulose. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-WASSERMANN*, Bd. 2, S. 78 f. Jena 1903.
- COWIE, D. MURRAY: A preliminary report on acid-resisting bacilli, with special reference to their occurrence in the lower animals. *J. of exper. Med.* **5**, 205 (1900).
- CURRIE, DONALD H. and MOSES T. CLEGG: Studies upon leprosy. XVI. Immunity. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **55**, 294 (1912).
- CZAPLEWSKI, E.: (1) Zur Kenntnis der Smegmabacillen. *Münch. med. Wschr.* **1897**, 1192.
- (2): Über einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol- und säurefesten Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe. *Zbl. Bakter. I Orig.* **23**, 97, 189 (1898).

- DAHMS, O. A.: The smegmabazillus. *J. amer. med. Assoc.* **34**, 983, 1045 (1900).
- DAL COLLO: Contributo alla conoscenza dei rapporti fra bacillo tubercolare ed altri germi acido-resistenti. *Ref. Zbl. Hyg.* **9**, 464 (1925).
- DAMON, SAMUEL REED: Acid-fast bacteria as a source of vitamin B. *J. of Path.* **27**, 163 (1924).
- DARZINE, E.: Recherches sur les bacilles paratuberculeux de MOËLLER et de GRASSBERGER. *Ann. Inst. Pasteur* **49**, 743 (1932).
- DEILMANN, O.: Über die spezifischen Stoffe des Tuberkelbacillus und anderer säurefester Bakterien. *Z. Immunforsch. Orig.* **10**, 421 (1911).
- DESENISS, PERCY: Über die Kaltfärbung von Tuberkelbacillen mit Methylviolett BBR. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 333; **1931**, 1142.
- DIENES, L. and L. BALAS: A study of the antigenic properties of bacteria giving complement fixation with tuberculous sera. *Amer. Rev. Tbc.* **9**, 144 (1924).
- DIEUDONNÉ: Zit. nach E. KÜSTER.
- DIETRICH: Säurefeste Bacillen in einer vereiterten Ovarialcyste. *Berl. klin. Wschr.* **1899**, 189.
- DOSTAL, H. u. F. ENDER: Zur Differenzierung säurefester Bakterien. *Wien. klin. Wschr.* **1913**, 1121.
- DOUGLAS, S. R. and L. I. MEANWELL: A new method for the concentration of bacilli in tuberculous milk. *Brit. J. exper. Path.* **6**, 203 (1926). *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **81**, 473 (1926).
- DUVAL, CH. W. and W. H. HARRIS: Further studies upon the leprosy bacillus and differentiation from other acid-fast species. *J. med. Res.* **27**, 165 (1913).
- and WELLMANN, CREIGHTON: A critical study of the organisms cultivated from the lesions of human leprosy usw. *J. inf. Dis.* **11**, 117 (1912).
- EHRlich, P. (1): Färbung der Tuberkelbacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1882**.
- (2): Referat und Diskussion über die gegen R. KOCHS Entdeckung der Tuberkelbacillen neuerlichst hervorgetretenen Einwände. *Dtsch. med. Wschr.* **1883**, 159.
- EICHBAUM, F. (1): Erfahrungen und Beobachtungen an säurefesten Stäbchen (Wasserbakterien, Leprabacillen, Tuberkelbacillen). *Z. Immunforsch.* **74**, 31 (1932).
- (2): Säurefeste Wasserleitungs- und Trompetenbacillen. 15. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Gießen 1932. *Zbl. Bakter. I Orig.* **127**, 65 (1932).
- (3): Die tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Saprophyten und ihre Bedeutung für die praktische Differentialdiagnostik der Tuberkulose. Vortrag am 16. Jan. 1933 im ärztl. Ver. Frankfurt a. M. *Ref. Klin. Wschr.* **1933**, 643.
- FARLAND, J. MC., E. BURVILLE-HOLMES, E. J. G. BEARDSLEY and E. A. CASE: The bacterial theorie of tuberculosis. *J. amer. med. Assoc.* **1910 I**, 593.
- FECHTER, H.: Säurefeste Stäbchen bei tuberkulosenegativem Lungenbefund. *Westdtsch. Ärzteztg* **23**, 314 (1932).
- FICKER, M.: Methoden der Bakterienfärbung im Ausstrich, in KRAUS-UHLENHUTH: Handbuch der mikrobiologischen Technik, Teil I, S. 310 f. Berlin-Wien 1923.
- FISCHER, H.: Zum Begriff der Säurefestigkeit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **63**, 542 (1912).
- FOLLI: Zit. nach A. WEBER.
- FONTES, A.: Untersuchungen über die chemische Natur der den Tuberkelbacillen eigenen Fett- und Wachstorten und über das Phänomen der Säurefestigkeit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **49**, 317 (1909).
- FORSYTH, CHARLES E. P.: The occurrence of tubercle bacilli in the blood in tuberculosis. *Brit. med. J.* **1909 I**, 1001.
- FRAENKEL, A.: Einige Bemerkungen über das Vorkommen von Smegmabacillen im Sputum. *Berl. klin. Wschr.* **1898**, 246, 880.
- FRAENKEL, C. (1): Grundriß der Bakterienkunde, S. 221 f. Berlin 1887.
- (2): Zur Kenntnis der Smegmabacillen. *Zbl. Bakter. I* **29**, 1 (1901).
- (3): Über das Wachstum des Tuberkelbacillus bei niederen Wärmegraden. *Hyg. Rdsch.* **1907**, 1112.
- FREI, W. u. N. POKSCHISCHESKY: Zur Frage der sog. Säurefestigkeit. *Zbl. Bakter. I Orig.* **60**, 161 (1911).
- FREUND, J.: On the alcohol soluble specific substance of *B. smegmae*. *Ref. Zbl. Hyg.* **15**, 340 (1927).
- FREY, C. A. and W. A. HAGAN: The distribution of acid-fast bacteria in soils. *J. inf. Dis.* **49**, 496 (1931).

- FREYMUTH: Über das Verhalten des Grasbacillus II (MOËLLER) im Kaltblüterorganismus. Zbl. Bakter. I **29**, 530 (1901).
- FRIEDMANN, F. F. (1): Der Schildkrötentuberkelbacillus, seine Züchtung, Biologie und Pathogenität. Zbl. Bakter. I Orig. **34**, 647, 793 (1903).
- (2): Heil- und Schutzimpfung der menschlichen Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. **1912**, 2214.
- (3): Zur Kenntnis des FRIEDMANNschen Tuberkelbacillus. Münch. med. Wschr. **1914**, 901.
- (4): Die FRIEDMANNsche Therapie und Prophylaxe der menschlichen und tierischen Tuberkulose. Berl. klin. Wschr. **1920**, 701.
- FURTH, I.: On the serological relationship of acid-fast bacteria. J. of Immun. **12**, 273 (1926).
- and I. D. ARONSON: On the specificity of the alcohol soluble substances of acid-fast bacteria. J. of Immun. **13**, 265 (1927).
- FÜRTH, JOS.: Beitrag zur antigenen Wirkung von schwach virulenten Tuberkelbacillen, Schildkröten- und anderen säurefesten Bacillen. Z. Hyg. **91**, 197 (1920).
- GALLI-VALERIO, B.: Notes de parasitologie et de technique parasitologique. Zbl. Bakter. I Orig. **75**, 4§ (1915).
- GASIS, D.: Über eine neue Reaktion der Tuberkelbacillen und eine darauf begründete differenzialdiagnostische Färbungsmethode derselben. Zbl. Bakter. I Orig. **50**, 111 (1909).
- GIESEN, I. A. VAN: Acid-fast particles associated with the tubercle bacillus. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **55**, 530 (1912).
- GILDEMEISTER, E. (1): Über Variabilitäterscheinungen bei säurefesten Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **86**, 513 (1921).
- (2): s. bei SCHNÜRER.
- GOTTSTEIN, A.: Die Beeinflussung des Färbungsverhaltens von Mikroorganismen durch Fette. Fortschr. Med. **4**, 252 (1886).
- GRASSBERGER: Zit. nach A. WEBER.
- GRETHE, G.: Smegma- und Tuberkelbacillen. Fortschr. Med. **14**, 329 (1896).
- GRIMM, M.: Flüchtige organische Verbindungen als einzige Kohlenstoffquellen. — Vorläufige Mitteilung. Zbl. Bakter. II **41**, 647 (1914).
- GUTMANN, M. I.: Tuberkelbacillenträger. Münch. med. Wschr. **1927**, 1871.
- GUTSTEIN, M.: Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. LOMMATSCH, Dresden: „Zur Färbung der Tuberkelbacillen mit Fettfarbstoffen.“ Z. Tbk. **39**, 436 (1924).
- HAENDEL, L., L. LANGE u. G. HEUER: Beitrag zur Differenzierung säurefester Bakterien durch die Komplementablenkung. Arb. Reichsgesdh.amt **57**, 716 (1926).
- HAPPICH, C.: Mitteilungen aus der milchwirtschaftlichen Abteilung der bakteriologischen Station des Veterinärinstitutes in Jurjew (Dorpat). Z. Fleisch- u. Milchhyg. **1901**, 299.
- HARRIS, W. M. and I. A. LANDFORD: The complement fixation test (GAYS modification of the Besredka method) in the differentiation of acid-fast bacilli. J. inf. Dis. **13**, 301 (1913).
- HARVEY PIRIE: Zit. nach L. LANGE.
- HEIM, L.: Lehrbuch der Bakteriologie, 6. u. 7. Aufl., S. 527 f. Stuttgart 1922.
- HENDERSON, J. M.: Preliminary observations on an acid-fast organism isolated from human leprous lesions. Annual Rep. Calcutta school trop. Med. a. Hyg. **1931**, Append. A., 145.
- HERBERT, A.: Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Zbl. Bakter. I **27**, 390 (1900).
- HERR: Ein Beitrag zur Verbreitung der säurefesten Bacillen. Z. Hyg. **38**, 201 (1901).
- HERZOG, H.: Zur Tuberkulose im Kaltblüterorganismus. Zbl. Bakter. I **31**, 78 (1902).
- HESS, A. F.: The incidence of tubercle bacilli in New York City milk. J. amer. med. Assoc. **52**, 1011 (1909).
- HEYMANN, B.: Zur Frage der Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten durch Tierpassagen. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **74**, 336 (1923).
- u. SEIDEL: Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von LANGE und LINDEMANN „Über Tuberkelbacillen im strömenden Blut“. 7. Tagg fr. Ver.igg Mikrobiol. Berlin 1913. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **57**, 293* (1913).
- u. W. STRAUSS: Zur Frage der Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten durch Tierpassagen. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 999.

- HOEBEL, H.: Über die alkohol-säurefesten Stäbchen des Darmes. (1) Vet.-med. Inaug.-Diss. Bern 1922.
- (2): Schweiz. Rdsch. Med. **22**, 85 (1922).
- HOHN, J.: Der Eiernährboden zur Kultur des Tuberkelbacillus (Amino-Eiernährboden). 15. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Gießen 1932. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 59* (1932).
- HOLMAN, W. L.: (1) An error in acid-fast and gram-staining due to petrolatum. Arch. Path. a. Labor. Med. **1**, 390 (1926).
- (2): Jodized oil in pulmonary suppurations and acid-fast bacteria. J. amer. med. Assoc. **90**, 2050 (1928).
- HÖLSCHER (1): Experimentelle Untersuchungen mit säurefesten tuberkelbacillenähnlichen Spaltpilzen. Zbl. Bakter. I **29**, 425 (1901).
- (2): Über die Differenz der histologischen Wirkung von Tuberkelbacillen und anderen, diesen ähnlichen säurefesten Bacillen. Münch. med. Wschr. **1901**, 1483.
- HOLTMANN, F.: Das FRIEDMANNsche Heil- und Schutzmittel zur Behandlung der Tuberkulose und Skrofulose. Inaug.-Diss. Greifswald 1919.
- HONELJ, J. A. and R. R. PARKER: Leprosy: flies in relation to the transmission of the disease. J. med. Res. **30**, 127 (1914).
- HONSELL, B.: Über Differentialfärbung zwischen Tuberkelbacillen und den Bacillen des Smegmas. Ref. Zbl. Bakter. I **21**, 700 (1897).
- HORMANN u. MORGENROTH: Über Bakterienbefunde in der Butter. Hyg. Rdsch. **1898**, 217.
- IGERSHEIMER, J. u. H. SCHLOSSBERGER (1): Tuberkulosestudien. VII. Über Reinfektionsversuche mit säurefesten Bakterien. (Nach Untersuchungen vom Auge.) Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1001.
- (2): Experimentelle Untersuchungen am Auge zur Frage der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen säurefesten Saprophyten und echten Tuberkelbacillen. Graefes Arch. **108**, 126 (1922).
- (3): Über Reinfektionsversuche am Auge mit Bakterien der säurefesten Gruppe. Graefes Arch. **110**, 1 (1922).
- ISHIMORI, K.: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration des Nährbodens auf das Wachstum der säurefesten Bakterien. Z. Hyg. **102**, 329 (1924).
- JAFFÉ, R.: Tuberkulosestudien. VI. Über die durch säurefeste Bakterien im Säugetierorganismus erzeugten histologischen Veränderungen. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 734.
- JAKOBITZ u. KAYSER: Säurefeste Bacillen in Blasinstrumenten und ihre Bedeutung für die Diagnostik. Münch. med. Wschr. **1910**, 1175.
- JELIN, W.: (1) Über filtrierbare Formen des Timotheebacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **103**, 325 (1927).
- (2): Über das Schicksal des Timotheebacillus im tierischen Organismus usw. II. u. III. Mitt. Zbl. Bakter. I Orig. **111**, 391; **112**, 67 (1929).
- u. F. FELDMANN: Über das Schicksal des Timotheebacillus im tierischen Organismus usw. Zbl. Bakter. I Orig. **108**, 41 (1928).
- JONG, DE: Über den Fund säurefester, tuberkelbacillenähnlicher Stäbchen bei einer nicht tuberkulösen Mastitis. Ref. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **1901**, 345.
- MCJUNKIN, F. R. (1): Removal of acidfastness from tubercle bacilli by oleic acid or oliv oil. J. inf. Dis. **38**, 520 (1926).
- (2): Tuberculous infection in guinea-pigs treated with tubercle bacilli made non acid-fast by incubation with oleic oil. J. inf. Dis. **38**, 524 (1926).
- JYENGAR, K. R. K.: Presence of acid-fast bacilli in the blood of lepers. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **70**, 492 (1920/21).
- KAHN, E. (1): Zum Nachweis der Tuberkelbacillen im strömenden Blut. (Vorläufige Mitteilung.) Münch. med. Wschr. **1913**, 345.
- (2): Zur „sekundären“ Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **28**, 283 (1913).
- KARLINSKI, J.: Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. Zbl. Bakter. I **29**, 521 (1901).
- KARWACKI, L.: Saprophytisme des bacilles tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1152 (1929).
- et E. BOGACKA-GUTENTAG (1): Bactéries antiformino-résistantes dans la nature. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1087 (1926).
- (2): Perte de la faculté acido-résistante chez certains saprophytes après traitement à l'antiformine. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1089 (1926).

- KARWACKI, L. et E. BOGACKA-GUTENTAG (3): Studien über die Säurefestigkeit der Bakterien. Ref. Zbl. Tbk.forsch. **27**, 58 (1927)
- KAUFMANN, P.: Ein einfaches Verfahren zum Nachweis der Tuberkelbacillen im Auswurf. Zbl. Bakter. I **12**, 142 (1892).
- KAYSER: Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen den echten Tuberkelbacillen und den beiden säurefesten Bacillen Timothee-GÖRBERSDORF und Butterbacillus. Inaug.-Diss. Rostock 1902.
- KAYSERLING, A.: Die Pseudotuberkelbacillen. Z. Tbk. u. Heilstättenwes. **3**, 24 (1902).
- KEDROWSKY, W. f.: Variabilité des Microbes du groupe acido-résistant. Ref. Zbl. Hyg. **25**, 111 (1931).
- KEIL u. UNNA: Zit. nach EICHBAUM.
- KENDALL, A. J., A. A. DAY and A. W. WALKER (1): The metabolism of „lepra bacillus“, grass bacillus and smegmabacillus in plain, dextrose, mannite and glycerin broth. Studies in acid-fast bacteria V. J. inf. Dis. **15**, 439 (1914).
- (2): The occurrence of soluble lipase in broth cultures of tubercle bacilli and other acid-fast bacteria. Studies in acid-fast bacteria VI. J. inf. Dis. **15**, 443 (1914).
- (3): The relative activity of the soluble lipase and lipase liberated during autolysis of certain rapidly growing tubercle bacilli. Studies in acid-fast bacteria VII. J. inf. Dis. **15**, 451 (1914).
- (4): A comparison of the curves of lipolytic activity and proteolysis of certain acid-fast bacilli in nutrient broth. Studies in acid-fast bacteria X. J. inf. Dis. **15**, 467 (1914).
- KERSTEN, H. E.: Über einen neuen alkohol- und säurefesten Erdbacillus, nebst kurzen Bemerkungen über die zu seiner Isolierung angewandte Methode. Zbl. Bakter. I Orig. **51**, 494 (1909).
- KIRCHNER, M.: Immunisierungs- und Heilwirkungen säurefester Stäbchen (MOELLER, FRIEDMANN) gegen die Tuberkulose von Versuchstieren. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 174.
- KIRCHNER, O., M. MALKANI u. S. MILOCHEVITSCH: Untersuchung zur Beeinflussung der Säurefestigkeit des Timotheebacillus in Kultur. Zbl. Bakter. I Orig. **118**, 167 (1930).
- KLEIN, E.: Zur Kenntnis der Verbreitung des Bac. tuberculosis und pseudotuberculosis in der Milch, sowie der Biologie des Bac. tuberculosis. Zbl. Bakter. I **28**, 111 (1900).
- KLEMPERER: Syphilis und Smegmabacillen. Dtsch. med. Wschr. **1885**, Nr 47.
- KLOPSTOCK, F. (1): Die Kaltblütertuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 1269.
- (2): Die Immunisierung gegen Tuberkulose mittels Kaltblütertuberkelbacillen im Tierversuch. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 6.
- (3): Kaltblütertuberkelbacillen als Schutz- und Heilmittel der menschlichen Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 260.
- KNORR, M.: Fehlerquellen bei der Züchtung von Tuberkelbacillen. Arch. Hyg. **108**, 181 (1932).
- KOCH, R. (1): Über die Agglutination der Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Dtsch. med. Wschr. **1901**, 829.
- (2): Die Ätiologie der Tuberkulose. Ges. Werke ROBERT KOCHS. Leipzig: Georg Thieme 1912. S. 481.
- KOGANEI, R.: Untersuchungen über die Fettsubstanzen der Tuberkelbacillen und ihre säurefeste Eigenschaft bei der Färbung. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **77**, 299 (1924).
- KÖHLER, F.: Die Leparaforschung der Neuzeit. Zbl. inn. Med. **1931**, 33, 50.
- KOIKE, M.: Die Lebensdauer der Schildkröten- und Trompetenbacillen im Meerschweinchen und ihr kulturelles und biologisches Verhalten bei Tierpassagen. Z. Hyg. **94**, 444, 493 (1921).
- KOIZUMI, T.: Über das Verschwinden von säurefesten Bacillen aus der Blutbahn. Z. Immun.-forsch. **41**, 504 (1924).
- KOLLE, W.: Gutachten, erstattet vor der Großen Strafkammer in Lübeck. Z. Tbk. **64**, 194 (1932).
- u. H. SCHLOSSBERGER: Tuberkulosestudien. II. Über die Tierpathogenität des FRIEDMANNschen sog. „Schildkrötentuberkelbacillus“. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1381.
- — u. W. PFANNENSTIEL: Tierpassagen, Virulenzsteigerung und kulturelles Verhalten bei säurefesten Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 437.
- KONDO, S. (1): Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien. 3. Mitt. Die Nahrungsbedürfnisse des Hühnertuberkelbacillus; sein Wachstum beim Aufbau aus einfachen chemischen Verbindungen. Biochem. Z. **153**, 302 (1924).

- KONDO, S. (2): Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien. 4. Mitt. Der Verwendungsstoffwechsel der Tuberkelbacillen des Typus humanus und Typus bovinus. *Biochem. Z.* **155**, 148 (1925).
- (3): Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien. 6. Mitt. Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Wachstum der säurefesten Bakterien in einfachen künstlichen Nährböden. *Biochem. Z.* **162**, 171 (1925).
- (4): Der Verwendungsstoffwechsel der sog. Leprabacillen. *Z. Hyg.* **104**, 714 (1925).
- KONDO, S. u. NODAKE RISHICHI: Über die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Entwicklung der sog. Leprabacillen auf künstlichen Nährböden. *Z. Hyg.* **105**, 67 (1925).
- KONRICH: Eine neue Färbung für Tuberkelbacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 741.
- KORFF-PETERSEN, A.: (1) Untersuchungen über säurefeste Bakterien. *Ref. Zbl. Bakter. I Ref.* **73** 433 (1922).
- (2): Über das Verhalten einiger sog. säurefester Bacillen im Körper des Meerschweinchens. *Z. Hyg.* **98**, 273 (1922).
- u. W. LIESE: Über bestimmte Zellbestandteile der Säurefesten und ihren antigenen Charakter. *Z. Immunforsch.* **51**, 87 (1927).
- KORN, O.: (1) Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. *Zbl. Bakter. I* **25**, 532 (1899).
- (2): Weitere Beiträge zur Kenntnis der säurefesten Bakterien. *Zbl. Bakter. I* **27**, 481 (1900).
- KRAUS, R.: Ungelöste Probleme der Lepraforschung. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, 1253.
- u. G. HOFER: Die Auflösung der Tuberkelbacillen und anderer säurefester Bakterien im Organismus. 2. Mitt. *Wien. klin. Wschr.* **1912**, 1111.
- KRAUSE, A. K.: Essays on tuberculosis. *J. Outdoor Life* **7**, 222, 260, 279 (1920).
- and E. R. BALDWIN: Some new biological relations between tubercle bacilli and other acid-fast forms. *Ref. Zbl. Bakter. I. Ref.* **65**, 338 (1917).
- KRITSCHESKY, J. u. O. BIRGER: Zur Frage über das Verhältnis des Bac. leprae HANSEN zu einigen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen. *Z. Hyg.* **73**, 509 (1913).
- KROEGER, H.: Über das Vorkommen säurefester Stäbchen im Kot und Darm gesunder sowie tuberkulöser Rinder. *Inaug.-Diss. Hannover 1926*.
- KRUSE, W.: Die FRIEDMANNSche Heil- und Schutzwirkung gegen Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1918**, 147.
- KÜSTER, E. (1): Über Kaltblütertuberkulose. *Münch. med. Wschr.* **1905**, 57.
- (2): Über Kaltblütertuberkulose. *Z. Tbk.* **8**, 187, 310 (1906).
- (3): Kaltblütertuberkulose. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 5/2*, 1037. 1928.
- LAABS, A.: Über tuberkelbacillenähnliche Stäbchen in verschiedenen Körpersekreten und ihr Verhalten gegen einige der gebräuchlichsten Methoden der Tuberkelbacillenfärbung. *Inaug.-Diss. Freiburg i. Br.* 1894.
- LANDOLDT, M.: Über die verschiedenen Methoden des mikroskopischen Nachweises der Tuberkelbacillen, einschließlich ihrer diagnostischen Bedeutung und Technik. *Z. ärztl. Fortbild.* **1911**, Nr 19, 595.
- LANGE, B. (1): Über einige den Trompetenbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. *Dtsch. med. Wschr.* **1920**, 763; **1921**, 528.
- (2): Über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. *Veröff. Koch-Stiftg.* **2**, 134. Leipzig 1921.
- (3): Weitere Untersuchungen über säurefeste Saprophyten. *Z. Hyg.* **93**, 43 (1921).
- (4): Zur Frage der Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten durch Tierpassage. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 350.
- (5): Neuere Forschungen zur Biologie des Tuberkelbacillus. *Beitr. Klin. Tbk.* **81**, 235 (1932).
- LANGE, B. u. E. LANGE: Die Reaktion des tuberkulösen Organismus auf intracutane Verimpfung säurefester Saprophyten und deren Tuberkuline. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 248.
- LANGE, L. (1): Über das FRIEDMANNSche Tuberkulose Heil- und Schutzmittel. 1. Mitt. Literarisch-kritische und experimentelle Untersuchungen über den FRIEDMANNSchen Heil- und Schutzimpfstoff gegen die Tuberkulose. *Z. Immunforsch. Orig.* **32**, 229 (1921).

- LANGE, L. (2): Anreicherungsverfahren. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 10, S. 340 u. 358. Jena-Berlin-Wien 1930.
 — (3): Die Tuberkelbacillen. 15. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Gießen 1932. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 10* (1932).
 LANGE u. LINDEMANN: Über Tuberkelbacillen in strömendem Blute. 7. Tagg dtsch. Ver.igg Mikrobiol. Berlin 1913. Zbl. Bakter. I Ref. **57**, Beih. 285* (1913).
 LANGE, L. u. P. NITSCHKE: Zit. nach L. LANGE.
 LASER, H.: Über Reinkulturen der Smegmabacillen. Münch. med. Wschr. **1897**, 1191.
 LEDOUX-LEBARD: Le bacille pisciaire et la tuberculose de la grenouille due à ce bacille. Ann. Inst. Pasteur **1900**, No 8.
 LEHMANN, A. v.: Eine Fehlerquelle bei der Antiforminmethode. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1556.
 LEHMANN, K. B. u. R. O. NEUMANN: Bakteriologische Diagnostik, 6. Aufl., S. 582 f. München 1920.
 LENHARTZ: Smegmabacillen. Ref. Münch. med. Wschr. **1897**, 182.
 LESCHKE, E.: Über die Bildung eines akut wirkenden Überempfindlichkeitsgiftes aus säurefesten Bakterien und aus dem Neutralfett der Tuberkelbacillen. Z. Immun.forsch. Orig. **16**, 619 (1913).
 LEVY, M.: Über die Färbung der Tuberkelbacillen nach GASTS. Zbl. Bakter. I Orig. **55**, 253 (1910).
 LIBBERTS u. RUPPEL: Über Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose usw. Dtsch. med. Wschr. **1905**, 139, 182.
 LIBIN, S. u. L. MODEL: Die Rolle der Lipoide bei der Säurefestigkeit der KOCHSchen Bacillen. Ref. Zbl. Hyg. **17**, 387 (1928).
 LICHTENSTEIN, E.: Über das Vorkommen von Pseudotuberkelbacillen im menschlichen Sputum. Z. Tbk. Heilst.wes. **3**, 193 (1902).
 LICHTENSTEIN, S.: Ein Fall von spontaner Froschtuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **85**, 249 (1921).
 LIMOUSIN, H.: Formes pseudo-actinomycosiques des bacilles acidorésistants paratuberculeux dans les lésions qu'ils produisent. Ann. Inst. Pasteur **38**, 713 (1924).
 LINDNER: Einige Heil- und Immunisierungsversuche mit Timotheebacillen gegen Tuberkulose an Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen usw. Arb. ksl. Gesdh.amt **48**, 112 (1914).
 LOMBARDO, P.: Sui bacilli acidoresistenti. Ref. Zbl. Bakter. I Orig. **39**, 753 (1907).
 LOMMATZSCH, R.: Zur Färbung des Tuberkelbacillus mit Fettfarbstoffen. Z. Tbk. **37**, 112 (1923).
 LONG, E. R. (1): The nutrition of acid-fast bacteria. Amer. Rev. Tbc. **5**, 857 (1922).
 — (2): Lipin-protein in relation to the acid-fastness of bacteria. Amer. Rev. Tbc. **6**, 642 (1922).
 — and L. K. CAMPBELL: The lipin content of acid-fast bacilli. Amer. Rev. Tbc. **6**, 636 (1922).
 — and A. L. MAJOR: A method of following reaction changes in cultures of acid-fast bacteria. Amer. Rev. Tbc. **5**, 715 (1921).
 LÖWEN, S.: Beweist das Auffinden von Tuberkelbacillen im Auswurf das Vorhandensein einer aktiven offenen Lungentuberkulose. Med. Welt **1931**, 1241.
 LÖWENSTEIN, E. (1): Vorlesungen über Tuberkulose, S. 86 f. Wien 1920.
 — (2): Tuberkuloseimmunität. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 5/2, S. 803. Jena-Berlin-Wien 1928.
 — (3): Neue Ergebnisse der Tuberkuloseforschung. Wien. med. Wschr. **1932**, 1402.
 LUBARSCH, O.: Zur Kenntnis der Strahlenpilze. Z. Hyg. **31**, 187 (1899).
 LURIE, M.: Experimentelles über Tuberkuloseimmunisierung, speziell mit Blindschleichenbacillen usw. Autoref. Zbl. Bakter. I Ref. **52**, 46 (1912).
 LUSTGARTEN: Die Syphilisbacillen. Jb. Ges. Ärzte Wien **1885**.
 MACHADO, A.: Nouveau procédé pour priver le bacille de KOCH de son acido-résistance. Ref. Zbl. Hyg. **15**, 316 (1927).
 MACHENS, R. (1): Zur Frage der Schildkrötentuberkulose.
 — (2): Über die Pathogenität des Schildkrötentuberkelbacillus (FRIEDMANN). Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **73**, 303 (1922).

- MACHOW, D.: Zur Frage über KEDROWSKIS „Leprakultur“. Zbl. Bakter. I Orig. **67**, 434 (1913).
- MAHER, ST. J.: Some sources of acid-fast bacilli. Amer. Rev. Tbc. **19**, 376 (1929).
- MAÏE, SHIN: Experimentelle Versuche bei Goldfischen (*Carassius auratus*) mit säurefesten Bacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **88**, 28 (1922).
- MARCHOUX, E., J. MARKIANOS et N. CHORINE: Le bacille de la lèpre a-t-il été obtenu en cultures artificielles. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 1191 (1931).
- MARKIANOS, J.: Lèpre et virus filtrable. Ann. Inst. Pasteur **46**, 291 (1931).
- MARZINOWSKY, E. J. (1): Über eine neue Methode der Differentialfärbung der Mikroorganismen der menschlichen und Vögeltuberkulose, Lepra und Smegma. Zbl. Bakter. I **25**, 762 (1899).
- (2): Über einige in den Krypten der Gaumentonsillen gefundene Bacillenarten. Zbl. Bakter. I **28**, 39 (1900).
- MATTERSTOCK: Über Bacillen bei Syphilis; s. BAUMGARTEN: Jahresberichte der pathogenen Mikroorganismen, 2. Jg., S. 259. 1886.
- MAYER, GEORG (1): Zur Kenntnis der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. Zbl. Bakter. I **26**, 321 (1899).
- (2): Zur histologischen Differentialdiagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberkulosegruppe. Virchows Arch. **160**, 324 (1900).
- MERRILL, M. H.: Studies on carbon metabolism of organisms of the genus mycobacterium II. Utilization of organic compounds in a synthetic medium. J. Bacter. **21**, 361 (1931).
- MERTEN, R.: Die säurefesten, tuberkelbazillen ähnlichen Bazillen in Blasinstrumenten. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1933. Zbl. Bakter. I Orig. **128**, 488 (1933).
- MEYER, S.: Über die antigenen Fähigkeiten verschiedener Kaltblütertuberkelbacillen usw. Z. Hyg. **97**, 433 (1923).
- MEZINESCU, D.: Die Pseudotuberkelbacillen bei der Diagnose der Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1905**, 1920.
- MIESSNER, H. u. R. BERGE: Die Paratuberkulose des Rindes. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH Bd. 6/2, S. 779. Jena-Berlin-Wien 1929.
- MINETT, E. P.: The question of flies as leprosy carriers. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **55**, 291 (1912).
- MIRONESCU, TH.: Über das Vorkommen von tuberkelbacillenähnlichen Bakterien in menschlichen Faeces. Z. Hyg. **37**, 497 (1901).
- MOËLLER, A. (1): Mikroorganismen, die den Tuberkelbacillen verwandt sind und bei Tieren eine miliare Tuberkelkrankheit erzeugen. Dtsch. med. Wschr. **1898**, 376.
- (2): Ein neuer säure- und alkoholfester Bacillus aus der Tuberkelbacillengruppe, welcher echte Verzweigungsformen bildet. Zbl. Bakter. I **25**, 369 (1899).
- (3): Die Beziehungen des Tuberkelbacillus zu den anderen säurefesten Bakterien und zu den Strahlenpilzen. Ref. Zbl. Bakter. I **30**, 513 (1901).
- (4): Über säurefeste Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1902**, 466, 483.
- (5): Der Smegmabacillus. Zbl. Bakter. I **31**, 278 (1902).
- (6): Die aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Z. Tbk. u. Heilst.wes. **5**, 206 (1904).
- (7): Über aktive Immunisierung und Behandlung der Tuberkulose mit lebenden Kaltblütertuberkelbacillen usw. Ther. Gegenw. **54**, 125 (1913).
- (8): Die Blindschleichtuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **31**, 519 (1914).
- (9): Zur Immunisierung gegen Tuberkulose mit Schildkrötentuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 150.
- MÖLLERS, B.: Die Tuberkelbacillen. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS, UHLENHUTH, Bd. 5/2, S. 615. Jena-Berlin-Wien 1928.
- MOLLY, C.: Über säurefeste Stäbchen in hypertrophischen Gaumentonsillen und adenoiden Vegetationen der Nasenrachenwand. Inaug.-Diss. Bonn 1912.
- MORETTI, E.: Sul destino dei bacilli resistenti agli acidi (simili-tubercolari) del latte del comercio nel tubo gastro-enterico. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **40**, 578 (1907).
- MORIN, H. et J. VALTIS: Sur la filtration du bacille de Johnne à travers les bougies Chamberland L₂. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 39 (1926).
- MORIYA, G.: Impftuberkulose der Kaltblüter. Zbl. Bakter. I Orig. **45**, 294 (1908).

- MUCH, H.: Die Erreger. Handbuch der Tuberkulose von BRAUER, SCHRÖDER, BLUMENFELD, Bd. 1, S. 209. Leipzig 1923.
- u. E. LESCHKE: Die Tuberkelbacillen im System der säurefesten Bakterien usw. Beitr. Klin. Tbk. **20**, 351 (1911).
- MUDD, ST.: A study by new methods of the surfaces of normal and sensitized acid-fast bacteria. Ref. Zbl. Hyg. **14**, 436 (1927).
- and E. B. N. MUDD (1): The surface composition of the tubercle bacillus and other acid-fast bacteria. J. of exper. Med. **46**, 167 (1927).
- (2): On the mechanism of the serum sensitization of acid-fast bacteria. J. of exper. Med. **46**, 173 (1927).
- MUIR, E.: The supposed cultivation of the organisms of human and rat leprosy. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **101**, 92 (1931).
- NAKAMURA, K.: Über die Antiforminfestigkeit der säurefesten Bacillen. Z. Hyg. **102**, 408 (1924).
- NAKAZAWA, K.: Serologische Forschungen über das Lipoid von säurefesten Bacillen. Ref. Zbl. Hyg. **18**, 533 (1929).
- NÈGRE, L.: Sur les relations qui existent entre les bacilles paratuberculeux et les bacilles tuberculeux. Revue de la Tbc. **5**, 161 (1924).
- J. VALTIS et V. LABERNADIE: Bacille paratuberculeux isolé des expectorations d'un malade atteint de lésions pulmonaires. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1054 (1931).
- — et LAROCHE G.: Sur un bacille tuberculeux à caractères atypiques isolé des urines d'un malade atteint de néphrite hématurique. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 482 (1931).
- NEISSER, M. (1): Säurefeste Stäbchen bei tuberkulosenegativem Befund. Westdt. Arzteztg **1923**, 349.
- (2): Die tuberkelbacillenähnlichen säurefesten Bacillen. Fortschr. Med. **1932**, 1005.
- NÉLIS, P. (1): Sur l'absorption du bacille de la fléole chez le tout jeune lapin. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 585 (1929).
- (2): Sur l'absorption du bacille de la fléole chez le lapin adulte. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 589 (1929).
- (3): Sur l'absorption per os des bacilles de la fléole chez le cobaye et le lapin. Ann. Inst. Pasteur **45**, 581 (1930).
- et VAN BOECKEL (1): Sur l'absorption des bacilles paratuberculeux administrés per os chez le cobaye adulte et chez le tout jeune cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1248 (1928).
- (2): Sur l'absorption des bacilles de la fléole administrés per os au tout jeune cobaye. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1251 (1928).
- NENCKI, L. u. PODCZASKI T.: Differentialdiagnose des Tuberkel- und des Smegmabacillus. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **31**, 90 (1902).
- NEUFELD, L.: Beitrag zur Kenntnis der Smegmabacillen. Arch. Hyg. **39**, 184 (1900).
- NEUMANN, W.: Tuberkelbacillen im strömenden Blut. Wien. klin. Wschr. **1933**, 24.
- NINNI, C.: Sur quelques propriétés chimiques, microscopiques et sérologiques des filtrats de voiles des bacilles de KOCH et de la fléole usw. Ann. Inst. Pasteur **49**, 186 (1932).
- OGAWA, T. (1): Untersuchungen über Komplementbindung bei Tuberkulose. 1. Mitt. Beziehungen zwischen Antigen aus säurefesten Bakterien und Serum Tuberkulöser. Z. Immunforsch. **43**, 339 (1925).
- (2): Untersuchungen über Komplementbindung bei Tuberkulose. 2. Mitt. Über die Beziehung zwischen Antigen und säurefesten Saprophyten und dem Serum tuberkulöser Kaninchen. Z. Immunforsch. **44**, 218 (1925).
- (3): Untersuchungen über die Komplementbindung bei Tuberkulose. 3. Mitt. Über die antigenen Eigenschaften der aus säurefesten Saprophyten hergestellten Partialantigene usw. Z. Immunforsch. **44**, 403 (1925).
- OLIVIÉRO: Contribution à l'étude de l'acidorésistance en bactériologie. Ref. Zbl. Hyg. **13**, 523 (1927).
- OLSCHANETZKY: Über ein neues alkohol- und säurefestes Stäbchen. Zbl. Bakter. I Orig. **32**, 16 (1902).
- ORTH, J. u. L. RABINOWITSCH: Zur Frage der Immunisierung gegen Tuberkulose. Virchows Arch. **1907**, Beih., 1.
- PAISSEAU, G. et S. VIALARD: Purpura rhumatoïde. Présence de bacilles acido-résistants présentant les caractères de l'ultravirus tuberculeux. Ref. Zbl. Hyg. **17**, 316 (1928).

- PAMPANA, E. J. e SABATUCCI: L'insufficienza del metodo classico di ZIEHL-NEELSEN per la ricerca del bacillo tubercolare nelle urine. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **103**, 170 (1931).
- PAPPENHEIM, A.: Befund von Smegmabacillen im menschlichen Lungenauswurf. Berl. klin. Wschr. **1898**, 809.
- PETRI: Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch. Arb. ksl. Gesdh.amt **14**, 1 (1898).
- PETTERSON, A.: Untersuchungen über säurefeste Bacillen. Berl. klin. Wschr. **1899**, 562.
- PETZSCH, A.: Zur Trennung säurefester Saprophyten von Tuberkelbacillen durch das PREISSche Kochverfahren. Diss. Leipzig 1923.
- PFANNENSTIEL, W. (1): Vergleichende Untersuchungen über die Extrahierbarkeit verschiedener säurefester Bacillen mit Äther-Acetongemischen. Z. Hyg. **95**, 87 (1922).
— (2): Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra. Erg. Hyg. **6**, 103 (1924).
- PICK, E.: Über säurefeste Bacillen bei Acne conglobata. Dermat. Wschr. **1922**, 345.
- PINNER, M.: Der heutige Stand der Antigenanalyse des Tuberkelbacillus. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 784 (1930).
- PIORKOWSKI, M. (1): Zur Behandlung der Tuberkulose mit Schildkrötentuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1914**, 840.
— (2): Beitrag zur Wirkung der Schildkrötentuberkelbacillen. Berl. tierärztl. Wschr. **1920**, 433.
- POIRÉ, A. F. u. M. A. CARRANZA: Färbemethoden des KOCHSchen Bacillus. Vergleich der verschiedenen Methoden und einer neuen. Ref. Zbl. Hyg. **12**, 632 (1926).
- POSCHARYSKI, I.: Zur Frage der Bakteriurie bei Kindern. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **23**, 295 (1902/03).
- POTET (1): Les Paratuberculibacilles. Monographie. Lyon: Rey u. Co. 1902.
— (2): Études sur les bactéries dites „acidophiles“. Paris: Baillière et fils 1912.
- PREISS: Zit. nach PETZSCH.
- RABINOWITSCH-KEMPNER, L. (1): Zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Z. Hyg. **26**, 90 (1897).
— (2): Weitere Untersuchungen zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen in der Marktbutter. Dtsch. med. Wschr. **1899**, 5.
— (3): Befund von säurefesten, tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen bei Lungengangrän. Dtsch. med. Wschr. **1900**, 257.
— (4): Zusammenfassende Übersicht über „Neuere Arbeiten über säurefeste Bakterien“. Zbl. Bakter. I Ref. **32**, 289 (1902).
— (5): Zur experimentellen Grundlage der FRIEDMANNschen Behandlungsmethode der Tuberkulose. Ther. Gegenw. **62**, 1 (1921).
— (6): Aussprache zu B. LANGE. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 235 (1932).
— (7): Demonstration säurefester, aus dem Blute gezüchteter Kulturen. Zbl. Bakter. I Ref. **107**, 33 (1932).
- RACCHUSA, S. e S. ROMEO: Ulteriori ricerche per differenziare i bacilli tubercolari dei pseudotubercolari. Ref. Zbl. Hyg. **26**, 625 (1932).
- RAHN: Zit. nach FREY u. HAGAN.
- RAMONT et RAVAUT: Les bacilles pseudotuberculeux. Progrès méd. **1900**.
- REED, G. B. and C. E. RICE (1): The influence of iron on the pigmentation of acid-fast bacteria. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **96**, 354 (1930).
— (2): The behaviour of acid-fast bacteria in oil and water systems. Ref. Zbl. Hyg. **26**, 629 (1932).
- REITER, H. u. T. OGAWA: Über Beziehungen zwischen Antigen aus säurefesten Bakterien und dem Serum tuberkulöser Menschen. Klin. Wschr. **1925**, 1057.
- RODET, A. u. GALAVIELLE: Sur le pouvoir pathogène de certains bacilles acido-résistants usw. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **39**, 9 (1907).
- RONDONI, P. u. P. G. DAL COLLO: Zur Frage der Virulenzsteigerung der saprophytischen säurefesten Bacillen. Klin. Wschr. **1923**, 1504.
— e P. TESTONI: I rapporti fra bacillo tubercolare ed altri germi acido-resistenti usw. Ref. Zbl. Hyg. **5**, 323 (1924).
- RORIDA u. SIMONI: Über die Anwesenheit von Pseudotuberkelbacillen im Zahnbelag und im Speichel gesunder Individuen. Ref. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **1905**, 311.

- ROSENBACH, O.: Fehlerquellen bei der Untersuchung auf Tuberkelbacillen. Dtsch. med. Wschr. **1891**, 485.
- ROSENBERGER, R. C. (1): The presence of tubercle bacilli in the circulating blood in tuberculosis. Amer. J. med. Sci. Febr. **1909**.
- (2): On the presence of acid-fast bacteria in distilled water. N. Y. med. J., Jan. **1910**, 105.
- ROTHACKER, A. u. CHARON: Das Vorkommen von Tuberkelbacillen im strömenden Blute. Zbl. Bakter. I Orig. **69**, 478 (1913).
- RUMPF, E. (1): Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im Blut. Veröff. Koch-Stiftg **2**, H. 3, 163 (1921).
- (2): Zit. nach AXEN.
- SAENZ, A (1): Sur l'importance de la forme clinique atypique de l'infection tuberculeuse chez le cobaye pour le diagnostic de la tuberculose humaine. Presse méd. **1928**, 951.
- (2): Sur la disperison des bacilles paratuberculeux de la fléole inoculés au cobaye par la voie péritonéale. C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 833 (1929).
- (3): Sur le bacille paratuberculeux de la tortue. Ann. Inst. Pasteur **47**, 4 (1931).
- (4): Valeur diagnostique de l'hémoculture chez les tuberculeux. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1455 (1931).
- (5): Sur un bacille acido-résistant isolé du sang d'un malade par hémoculture. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1457 (1931).
- SANCIS MONALDI, T. DE: Tuberculose atypique des cobayes par les bacilles acidorésistants issus des éléments filtrables des crachats. Ref. Zbl. Hyg. **24**, 322 (1931).
- SANFELICE, F. (1): La influenza della temperatura sulla trasformazione dei bacilli paratubercolari in bacilli della tuberculosi. Ref. Zbl. Hyg. **12**, 460 (1926).
- (2): Steptothrix-Pseudotuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. **38**, 30 (1905).
- SCHEIDEMANN, G.: Nachprüfung der Möglichkeit einer Immunisierung gegen Tuberkulose mit einem saprophytischen säurefesten Erreger. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, 537.
- SCHERN u. DOLD: Beiträge zur Schnellidiagnose der Tuberkelbacillen nebst Untersuchungen über säurefeste Stäbchen im Wasser. Arb. ksl. Gesdh.amt **38**, 205 (1911).
- SCHLEICH, E. MÜLLER, THALHEIM, IMMELMANN, KRAUS u. FRIEDMANN: Über das Dr. FRIEDRICH FRANZ FRIEDMANNSche Heil- und Schutzmittel zur Behandlung der Tuberkulose und Skrofulose. Berl. klin. Wschr. **1913**, 2073.
- SCHLOSSBERGER, H.: Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Tuberkelbacillen und verwandten Bakterien gegenüber entfärbenden chemischen Einflüssen. Beitr. klin. Tbk. **50**, 144 (1922).
- u. W. PFANNENSTIEL (1): Tuberkulosestudien. I. Über Differenzierung säurefester Bakterien. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1213.
- (2): Über Versuche zur Differenzierung der sog. säurefesten Bakterien mittels Komplexbindung. Z. Hyg. **95**, 77 (1922).
- u. R. PRIGGE: Versuche zur kulturellen Differenzierung der säurefesten Bakterien. Z. Hyg. **99**, 186 (1923).
- SCHMITZ, K. E. F.: Über die säurefesten Trompetenbacillen. Z. Hyg. **80**, 457 (1915).
- SCHNITZER: Nachweis und Bedeutung der Tuberkelbacillen im strömenden Phthisikerblut. Dtsch. med. Wschr. **1909**, 1566.
- SCHNÜRER: Über Veränderungen säurefester Bakterien in Kulturen auf saponinhaltigen Nährböden. Zbl. Bakter. I Orig. **89**, 150* (1922).
- SCHRÖDER, G. (1): Experimenteller Beitrag zur Kenntnis des FRIEDMANNSchen Tuberkulosestammes. Dtsch. med. Wschr. **1919**, 1125.
- (2): Bemerkungen zu der Arbeit von B. LANGE: Weitere Untersuchungen über einige den Tuberkelbacillen verwandte säurefeste Saprophyten. Z. Hyg. **94**, 493 (1921).
- SCHWALBE, J.: Über den klinischen Heilwert des FRIEDMANNSchen Tuberkulosemittels. (Eine Umfrage.) Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1410.
- SEIFFERT, G.: Aussprache zu B. LANGE. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 255 f. (1932).
- SEIFFERT, W.: Aussprache zu B. LANGE. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 249 (1932).
- SEITZ, A.: Zur Differenzierung säurefester Bakterien am Auge. Z. Immun.forsch. **33**, 431 (1921).
- SELIGMANN, E. u. F. KLOPSTOCK: Zur Biologie der Fischtuberkelbacillen. Beitr. Klin. Tbk. **42**, 45 (1919).
- SELTNER, H.: Die antigene Wirkung der FRIEDMANN-Bacillen. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 650.

- SEVERIN, S. A.: Die im Mistе vorkommenden Bakterien und deren physiologische Rolle bei der Zersetzung desselben. Zbl. Bakter. II **1**, 97 (1895).
- SILBEY, W. K.: Zit. nach E. KÜSTER.
- SIMONI, DE: Bacilli similtuberculari nel secreto delle otiti medie purulente chroniche. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **36**, 65 (1905).
- SLIWENSKY, M.: Über Agglutination von Tuberkelbacillen, humanus, bovinus, gallinaceus, Schildkröten- und Fischtuberkelbacillen mit Serum von gesunden, tuberkulösen und anderen kranken Menschen. Beitr. Klin. Tbk. **62**, 283 (1925).
- SÖHNGEN, N. L.: Benzin, Petroleum, Paraffinöl als Kohlenstoff- und Energiequelle für Mikroben. Zbl. Bakter. II **37**, 595 (1913).
- SONNENSCHNEIN, C.: Zit. nach EICHBAUM.
- SPINDLER-ENGELSEN, A. v.: Vergleichende Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit verschiedener säurefester Bakterien gegen Antiformin. Zbl. Bakter. I Orig. **76**, 356 (1915).
- STEFANSKY, W. K.: Eine lepraähnliche Erkrankung der Haut und der Lymphdrüsen bei Wanderratten. Zbl. Bakter. I Orig. **33**, 481 (1903).
- STEGGEWENTZ, D.: Über das Verhalten säurefester Stäbchen gegenüber Antiformin. Auszug aus der Inaug.-Diss. Hannover 1921. Zbl. Bakter. I Ref. **74**, 205 (1923).
- STRAUCH u. BINGEL: Zur Behandlung der Tuberkulose mit dem FRIEDMANNschen Mittel. Dtsch. med. Wschr. **1918**, 342.
- STRAUSS, W.: Zur Frage der Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten durch Tierpassagen. Z. Hyg. **98**, 243 (1922).
- SUN, YUN CHAN, O. ISHII and LEO LOEB: Intra-uterin injection of acid-fast bacilli in the guinea-pig. J. of Dis. **37**, 528 (1925).
- SUTHERLAND, P. L.: A tuberculosis-like disease in a salt-water fish usw. Ref. Zbl. Hyg. **1**, 207 (1922).
- SWEANY, H. C.: The regeneration of acidfastness by animal passage. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **91**, 203 (1928).
- (A) *System of Bacteriologie in relation to Medicine*, Vol. 5. p. 326 f. u. 383 f. London 1930.
- THOMSON, H. M.: Studies on saprophytic acid fast bacteria. Amer. Rev. Tbc. **26**, 162 (1932).
- TIEDEMANN, H. J.: Über einen neuen, aus dem Blute gezüchteten säurefesten Keim. Zbl. Bakter. I Orig. **122**, 483 (1931).
- TOBLER, M.: Beitrag zur Frage des Vorkommens von Tuberkelbacillen und anderen säurefesten Bacillen in der Marktbutter. Z. Hyg. **36**, 120 (1901).
- TODA, TADAO (1): Studies on the biology of acid-fast bacilli (I. report) Biological differences between tubercle bacilli and other saprophytic acid-fast bacilli. Ref. Zbl. Hyg. **16**, 715 (1928).
- (2): Studies on the biology of acid-fast bacilli (II. report). On the resistance of acid-fast bacilli to oil-emulsion. Ref. Zbl. Hyg. **17**, 395 (1928).
- TÖPPICH, G. u. A. GROMELSKI: Die Verschiedenartigkeit des Abbaues von Kaltblüter- und echten Tuberkelbacillen im Netz des Meerschweinchens. Krkh.forsch. **6**, 330 (1928).
- TORRI, G. C.: Virulenzprüfung aus dem Blute von Polyarthritidenfällen gezüchteter Tuberkulosestämme. Z. Tbk. **1932**, H. 2, 129.
- TOWNSEND, C. T.: Certain acid tolerant bacteria causing spoilage in canned foods. Zbl. Bakter. II **78**, 161 (1929).
- TWORT, C. C.: The agglutination and complement fixation reactions in animals experimentally inoculated with JOHNES bacillus usw. Zbl. Bakter. I Orig. **66**, 316 (1912).
- and T. CRAIG: The pathogenicity of JOHNES Bacillus compared with that of other acid-fast Bacilli usw. Zbl. Bakter. I Orig. **68**, 455 (1913).
- E. W. TODD and R. J. PERKINS: Studies on the group specificity of some antigens derived from acid-fast bacilli. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **78**, 211 (1925).
- UHLENHUTH, P.: Zit. nach v. SPINDLER-ENGELSEN.
- u. L. LANGE: Über Immunisierungsversuche mit den FRIEDMANNschen Schildkröten-tuberkelbacillen am Meerschweinchen und Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1407.
- — u. H. E. KERSTEN: Über FRIEDMANNs Tuberkuloseschutz- und Heilmittel. Arch. Hyg. **93**, 296 (1923).
- u. W. SEIFFERT: Das Verhalten schwach virulenter Tuberkelbacillen im Tierversuch. Immun.forsch. **69**, 187 (1930).

- VERCELLANA, G.: Über die Schädigungen, die der Bacillus B in den Geweben der damit infizierten Kaltblüter hervorruft. (Orig. Italienisch.) Ref. Zbl. Hyg. **19**, 53 (1929).
- VIERLING, K.: Morphologische und physiologische Untersuchungen über bodenbewohnende Mykobakterien. Zbl. Bakter. II **52**, 193 (1921).
- VIETS, W.: Versuche zur Frage der Virulenzsteigerung säurefester Saprophyten an skorbutkranken Meerschweinchen. Z. Tbk. **46**, 372 (1926).
- WALKER, E. L.: (1) Contributions to the bacteriology of leprosy. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **77**, 96 (1924).
- (2): Some new aspects of the etiology and endemiology of leprosy. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **96**, 429 (1930).
- WALKER, E. L. and M. A. SWEENEY: The identity of human leprosy and rat leprosy. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **96**, 429 (1930).
- WALKER, G.: Renal tuberculosis. Hopkins Hosp. Rep. **12**, 455 (1904).
- WALTHER, K.: Züchtungsergebnisse und Abtötungsversuche mit dem HOHNSchen Schwefelsäureverfahren. Zbl. Bakter. I Orig. **115**, 235 (1930).
- WATANABE, HARASAWA u. ONO: On the isolation of acid-fast bacilli from the leprous nodules and animal experiments. Ref. Zbl. Bakter. I Orig. **106**, 328 (1932).
- WEBER, A.: Über die tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen und die Bacillen des Smegmas. Arb. ksl. Gesdh.amt **19**, 251 (1903).
- WEBER, A. u. M. TAUTE: Die Kaltblütertuberkulose. Tbk. Arb. ksl. Gesdh.amt **3**, 110 (1905).
- WHERRY, W. B.: Cultivation of an acid-fast bacillus from leprosy. Ref. Zbl. Bakter. I Ref. **102**, 185 (1931).
- WHITE, W. CH.: Acid-fast bacteria. Their relation to disease and the need for more knowledge. Ref. Zbl. Hyg. **25**, 111 (1931).
- WILLS, F. F.: The relationship of acid-fast bacilli. Zbl. Bakter. I Orig. **61**, 37 (1912).
- WOLBACH, S. B. and J. A. HONEIJ: The diphtheroid bacillus from leprosy lesions. J. med. Res. **30**, 1 (1914).
- WOLFF, H.: Der Verwendungsstoffwechsel säurefester Bakterien. 5. Mitt. Über den quantitativen Verwendungsstoffwechsel des Timotheebacillus und des Trompetenbacillus. Biochem. Z. **158**, 319 (1925).
- YOUNG, H. H. and J. W. CHURCHMAN: The possibility of avoiding confusion by the smegma bacillus in the diagnosis of urinary and genital tuberculosis. Amer. J. med. Sci. N. s. **130**, 52 (1905).
- ZLATOGOROFF, S., M. ZECHNOWITZER u. M. KOSCHKINA: Über die Möglichkeit eines Überganges von säurefesten Saprophyten in echte Tuberkelbacillen. Z. Hyg. **105**, 582 (1926); s. auch Zbl. Bakter. I Ref. **84**, 156 (1927).

III. Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe.

Von

F. ZERNIK-Würzburg.

Mit 11 Abbildungen.

(Abgeschlossen März 1933.)

Inhalt.		Seite
A. Einleitung. Bibliographisches		141
B. Allgemeine Toxikologie der schädlichen Gase und verwandten Stoffe.		142
I. Einteilung der schädlichen Gase und Dämpfe		142
II. Beurteilung und Bewertung von Schädigungen durch Gase		144
1. Tierversuche		144
Methodik		144
Allgemeine Bewertung		147
Empfindlichkeit der Tiere		148
Feststellung der Reizwirkung		148
2. Versuche am Menschen		148
3. Zahlenmäßige Bewertung der Giftwirkung von Gasen und Dämpfen		149
4. Nachweis und Bestimmung von Gasen und Dämpfen in der Luft		152
III. Allgemeines über die Wirkung schädlicher Gase und Dämpfe		153
C. Spezielle Toxikologie der schädlichen Gase und Dämpfe		154
I. Besprechung einzelner Stoffe.		154
1. Sauerstoff und Ozon.		154
2. Halogene		154
Chlor S. 154. — Fluor S. 155.		
3. Schwefel, Selen, Tellur		155
Schwefelwasserstoff S. 156. — Schwefeldioxyd S. 157. — Sulfurylchlorid S. 158.		
4. Stickstoffgruppe		158
Ammoniak S. 159. — Nitrose Gase und Dämpfe S. 159.		
5. Phosphorgruppe		159
Phosphorwasserstoff S. 160.		
6. Arsengruppe		160
Arsen S. 161. — Arsenwasserstoff S. 161. — Arsenrioxyd S. 163. — Äthylarsindichlorid S. 163. — Chlorvinylarsine (Lewisite) S. 163. — Diphenylarsinsäure S. 164. — Diphenylarsinchlorid S. 164. — Diphenylarsincyamid S. 165. — Diphenylaminarsinchlorid (Adamsit) S. 166.		
7. Antimongruppe		166
8. Kohlenstoffgruppe (einfachste Verbindungen mit Sauerstoff)		166
Kohlenoxyd S. 167. — Kohlendioxyd S. 171. — Phosgen S. 172.		
9. Siliciumverbindungen		173
Siliciumchlorid S. 173.		

	Seite
10. Gruppe der Metalle	174
Zinkgruppe S. 174. — Magnesium S. 174. — Zink S. 174. — Cadmium S. 174. — Kupfer S. 175. — Quecksilbergruppe S. 176. — Zinnverbindungen S. 179. — Blei S. 180. — Tetraäthylblei S. 181. — Titanchlorid S. 181. — Vanadiumpentoxyd S. 181. — Chrom S. 181. — Mangan S. 182. — Eisencarbonyl S. 183. — Nickelcarbonyl S. 183. — Osmiumtetroxyd S. 184.	
11. Radioaktive Substanzen	184
12. Gesättigte Kohlenwasserstoffe der Paraffinreihe	184
Methan S. 185. — Äthan, Propan, Butan S. 185. — Benzin S. 185. — Paraffinspritzmasse S. 190.	
13. Ungesättigte Kohlenwasserstoffe der Äthylen- und Acetylenreihe	190
14. Naphthene (Cycloparaffine und Cycloolefine)	191
Cyclopropan und Cyclohexan S. 191.	
15. Aromatische Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe	192
Benzol S. 193. — Toluol und Xylol S. 196. — Äthylbenzol S. 196.	
16. Kohlenwasserstoffe der Naphthalinreihe	196
17. Heterocyclische, sauerstoffhaltige, den Kohlenwasserstoffen nahestehende Verbindungen	197
Äthylenoxyd S. 197. — Furan S. 198. — Dioxan S. 199.	
18. Schwefelhaltige, den Kohlenwasserstoffen nahestehende Verbindungen .	199
Schwefelkohlenstoff S. 199.	
19. Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe	200
Methylmonohalogenverbindungen S. 202. — Methylchlorid S. 202. — Methylenchlorid S. 202. — Chloroform S. 203. — Tetrachlorkohlenstoff S. 203. — Difluordichlormethan S. 204.	
Äthylmonohalogenverbindungen S. 205. — Äthylenchlorid S. 205. — Äthylbromid S. 206. — Äthylidenchlorid S. 206. — Trichloräthan S. 206. — Tetrachloräthan S. 206. — Pentachloräthan S. 208.	
Monochloräthylen S. 208. — Dichloräthylen S. 208. — Trichloräthylen S. 209. — Perchloräthylen S. 210. — Dichloracetylen S. 210.	
20. Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe	211
Brombenzylcyanid S. 211.	
21. Phenole	211
22. Chinone	212
Benzochinon S. 212.	
23. Alkohole der Fettreihe	212
Methylalkohol S. 213. — Äthylalkohol S. 214. — Propylalkohole S. 214. Butylalkohole S. 214. — Amylalkohol S. 214. — Allylalkohole S. 214.	
24. Halogenierte Alkohole der Fettreihe	215
Äthylenchlorhydrin S. 215. — Dichlorhydrin S. 215.	
25. Äther	215
Dimethyläther S. 215. — Diäthyläther S. 215. — Divinyläther S. 216. — Äthylenglykolmonoäthyläther S. 217.	
26. Geschwefelte Alkohole und Äther	217
Dichlordiäthylsulfid S. 217. — Dibromdiäthylsulfid S. 219.	
27. Ester	220
Dimethylsulfat S. 220. — Chlorsulfonsäureester S. 220. — Ester der salpetrigen Säure und Salpetersäure S. 221. — Amylnitrit S. 221. — Ameisensäureester S. 221. — Chlorameisensäureester S. 221. — Essigsäureester S. 222. — Essigsäuremethylester S. 222. — Essigsäureäthylester S. 222. — Essigsäure-n-butylester S. 223. — Essigsäureisoamylester S. 223. — Methylglykolacetat S. 224. — Benzylacetat S. 225. — Jodessigsäureäthylester S. 226.	

	Seite
28. Aldehyde	226
Acrolein S. 226. — Furfurol S. 227.	
29. Ketone	227
Chloracetophenon S. 227. — Bromacetophenon S. 228.	
30. Organische Säuren.	229
Oxalsäure S. 229.	
31. Säurechloride	229
32. Cyanverbindungen	230
Cyanwasserstoff S. 230. — Kalkstickstoff S. 232.	
33. Aliphatische Nitro-, Diazo- und Aminverbindungen	232
Chlorpikrin S. 232.	
34. Aromatische Nitro- und Aminverbindungen	233
Nitroverbindungen S. 233. — Chlornitrobenzol S. 233. — Chlordinitrobenzol S. 234. — Amine S. 234. — Anilin S. 234. — Toluidin S. 235. m-Toluyldiamin S. 235.	
35. Heterozyklische aromatische Basen	235
Pyridin S. 235. — Acridin S. 235. — Coniin S. 235. — Nicotin S. 235.	
36. Terpene und Campher	236
Terpentinöl S. 236. — Campher S. 236.	
II. Besprechung wichtigerer Sondergruppen	236
1. Mischungen verschiedener Gase und kombinierte Vergiftungen	237
2. Übelriechende Gase	238
3. Brenngase (Heizgase) und Triebgase	238
4. Explosionsgase	239
5. Nebel und Rauch	239
6. Teer und Pech	243
7. Moderne Feuerlöschmittel	243
8. Lösungsmittel.	244
9. Gase in der Kälteindustrie	248
10. Gase im Kriege	249
11. Schädlingsbekämpfung durch Gase	250
12. Einfluß von Gasen und verwandten Stoffen auf Pflanzen	253
D. Verwendung von Gasen in der Medizin	254
E. Behandlung von Gasvergiftungen	254
F. Gasschutz	256
Literatur	259

A. Einleitung.

Unser Wissen von der Wirkung schädlicher Gase und Dämpfe auf den lebenden Organismus ist noch verhältnismäßig jung. Im Jahre 1865 erschien EULENBERG'S „Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen“ als erste zusammenfassende Monographie auf diesem Gebiet.

Technik und Chemie haben seitdem ungeahnte Fortschritte gemacht und in engem Anschluß hieran erlangten auch Gase und Dämpfe aller Art eine immer wachsende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit. Von allen in der Industrie und im täglichen Leben heute vorkommenden Vergiftungen ist die weitaus überwiegende Mehrzahl durch Stoffe verursacht, die mit der Atmung aufgenommen wurden.

Demgemäß hat auch die Erforschung der Giftwirkung solcher Inhalationsgifte eine immer steigende praktische Bedeutung gewonnen.

Bahnbrechend auf diesem Gebiet hat vor allem K. B. LEHMANN gewirkt. Angeregt durch PETTENKOFER hat er seit den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts in Gemeinschaft mit seinen Schülern alle industriell und technisch

wichtigeren Gase und Dämpfe systematisch toxikologisch untersucht. Durch Schaffung neuer Versuchsmethoden konnte er an Stelle der vorher meist recht unbestimmten Angaben erstmalig genauere zahlenmäßige Bewertungen der Giftigkeit der betreffenden Stoffe setzen. Unter dem Sammeltitle: „Experimentelle Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus“ sind diese Arbeiten, die der Gewerbehygiene neue Wege gewiesen haben, in fortlaufender Folge im „Archiv für Hygiene“ niedergelegt.

Erst im Jahre 1927 aber — über 70 Jahre nach EULENBERG — erschien wieder ein zusammenfassendes Werk über die Wirkung giftiger Gase und Dämpfe: „Noxious Gases“ von den Amerikanern YANDELL HENDERSON und HOWARD W. HAGGARD. Es gibt zunächst eine gemeinverständliche Schilderung der Physiologie der Atmung. Anschließend wird die Toxikologie der wichtigsten giftigen Gase und Dämpfe in großen Zügen behandelt.

4 Jahre später haben dann FLURY und ZERNIK das gleiche Thema in ihrem 1931 erschienenen Buch „Schädliche Gase, Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten“ auf erheblich verbreiteter Grundlage bearbeitet. Dieses Werk sollte ursprünglich lediglich eine den deutschen Bedürfnissen angepaßte Bearbeitung der „Noxious Gases“ von HENDERSON-HAGGARD sein. Es ergab sich aber bald die Notwendigkeit, weit über den Rahmen dieses Buches hinauszugehen. Von HENDERSON und HAGGARD wurde im wesentlichen nur der die Physiologie der Atmung behandelnde Teil übernommen; alles übrige dagegen, insbesondere der toxikologische Teil, von Grund aus neu aufgebaut. So entstand gewissermaßen eine Spezialtoxikologie der Inhalationsgifte, in der das gesamte, in der Literatur bisher vielfach verstreute einschlägige Material berücksichtigt, kritisch beleuchtet und durch eigene Erfahrungen ergänzt ist.

In den knapp 2 Jahren seit Erscheinen dieses Buches hat die Forschung aber schon wieder vieles Neue auf dem Gebiete gezeitigt. Wenn es sich dabei auch um keine grundlegenden und umwälzenden Erkenntnisse handelt, so ist doch zweifellos das vorhandene Bild des Gesamtgebietes durch mancherlei neue Erfahrungen abgerundet und erweitert worden, zum Teil konnten auch frühere Feststellungen oder Ansichten als irrig erkannt und richtiggestellt werden.

Diese neuen Erkenntnisse sollen im nachfolgenden zusammenfassend wiedergegeben werden. Die Darstellung wird sich in ihrer Anordnung an die im toxikologischen Teile bei FLURY-ZERNIK „Schädliche Gase“ befolgte im wesentlichen eng anschließen.

B. Allgemeine Toxikologie der schädlichen Gase und verwandten Stoffe.

I. Einteilung der schädlichen Gase und Dämpfe.

Eine in allen Stücken befriedigende Einteilung der schädlichen Gase und Dämpfe ist bisher noch nicht gefunden worden. Für wissenschaftliche Zwecke hat die von HENDERSON und HAGGARD vorgeschlagene und von FLURY etwas abgeänderte Einteilung nach der pharmakologischen Wirkung sich bisher immer noch als die beste erwiesen.

Danach unterscheidet man:

1. Erstickende Gase. a) *Chemisch indifferent*. Sie führen zur Erstickung dadurch, daß sie den Zutritt der Atemluft zur Lunge und zum Blut verhindern. Sie wirken schädlich erst in sehr hoher Konzentration, wenn sie etwa die Hälfte der Atemluft verdrängt haben, tödlich, wenn dies zu etwa $\frac{3}{4}$ geschehen ist. Hierher gehören z. B. Stickstoff, Wasserstoff, Methan.

b) *Chemisch aktive*. Sie verhindern die Ausnützung des Sauerstoffes in Blut und Geweben und bedingen dadurch Erstickung: z. B. Kohlenoxyd und Blausäure.

2. Narkotische Gase. Sie bewirken im allgemeinen Lähmung des Zentralnervensystems und im Anschluß daran auch Lähmung des Atemzentrums. Je leichter löslich sie im Blut sind, desto rascher werden sie resorbiert und desto langsamer wieder ausgeschieden. Ihre örtliche Reizwirkung ist gering.

In diese Gruppe gehören alle flüchtigen aliphatischen Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate, die Dämpfe der niederen Alkohole, Ester, Aldehyde und Ketone, die aromatischen Kohlenwasserstoffe (zugleich Schädigung des Blutes und der blutbildenden Organe), Schwefelkohlenstoff (mit besonderer Wirkung auf das Zentralnervensystem), ferner Kohlendioxyd u. a. m.

3. Reizgase einschließlich Ätzgase. Hauptcharakteristikum dieser Gruppe ist ihre örtliche Wirkung auf die lebende Zelle, insbesondere auf alle Schleimhäute, und hier wieder namentlich auf die der Atemwege. Je leichter löslich sie in Wasser sind, desto stärker werden sie bereits von den oberen Atemwegen zurückgehalten und desto weniger ist die Lunge gefährdet. In gleichem Sinne wirkt ihre geringere oder größere Flüchtigkeit. Die Wirkungen auf die Lunge können unter Umständen erst nach mehrstündiger Latenz einsetzen. Hierher zählen u. a. Chlor, Säuredämpfe aller Art, Ammoniak, Phosgen, viele organische Halogenverbindungen u. a. m.

4. Sonstige Giftgase, deren Wirkungscharakter verschieden ist von dem unter 1—3 beschriebenen.

a) *Blutgifte*. Sie schädigen Blut und Kreislauf auf verschiedene Weise: so durch Methämoglobinbildung (z. B. aromatische Nitro- und Aminverbindungen), Abnahme der Leukocyten (z. B. Benzol), Zerstörung von Erythrocyten (z. B. Arsenwasserstoff), als Gefäßgifte (z. B. Nitrite). Mischwirkungen sind häufig.

b) *Metalle, Metallverbindungen und Verwandte*. Allgemeine Protoplasma-, Nerven- und Stoffwechselgifte: z. B. Quecksilber, Blei, gewisse Arsen- und Phosphorverbindungen, metallorganische Verbindungen.

Dieser Einteilung nach pharmakologischen Gesichtspunkten gegenüber steht die namentlich in den vielen neuerdings erschienenen Werken über Kampfgaserkrankungen und zivilen Gas- und Luftschutz vorherrschende Einteilung nach dem rein äußerlichen Charakter der Wirkung, und zwar mehr oder weniger mit Rücksicht auf die militärische Verwendung. Hierauf wird noch in dem Abschnitt „Gase im Kriege“ zurückgekommen. Schon an dieser Stelle sei aber darauf hingewiesen, daß der militärische Begriff „Reizgas“ bzw. „Reizstoff“ viel enger begrenzt ist als der pharmakologische. Der militärische Begriff umfaßt lediglich die Augenreizstoffe, wie z. B. Bromaceton, und die Nasen- und Rachenreizstoffe, wie z. B. Diphenylarsinchlorid, die bereits in allergeringsten Mengen Reizungen der betreffenden Schleimhäute hervorrufen. Dagegen sind z. B. die sog. „erstickenden Kampfstoffe“, wie Phosgen, oder die „ätzenden

Kampfstoffe“, wie Dichlordiäthylsulfid, keine Reizgase bzw. Reizstoffe im militärischen Sinne.

Andererseits muß man sich aber gleichfalls klar sein darüber, daß auch die Bezeichnung „Reizgase“ wiederum nur einen Teil der „Reizstoffe“ im streng pharmakologischen Sinne umfaßt.

Schon vor Jahren hat HEUBNER die Reizstoffe ihrer Wirkung nach folgendermaßen eingeteilt:

1. Reine Capillargifte; Beispiel: Äthylmorphin.
2. Reine Nervenreizgifte; Beispiel: Veratrin.
3. Reine Zellgifte; Beispiel: Cantharidin.
4. Capillar- und Nervengifte; Beispiel: Histamin.
5. Zellgifte mit gleichzeitiger Capillarwirkung; Beispiel: Arsenik.
6. Zellgifte mit gleichzeitiger Nervenreizwirkung; Beispiel: Chlorpikrin.
7. Zellgifte mit gleichzeitiger Capillar- und Nervenreizwirkung; Beispiel: Senföf.

Die „Reizgase“ bzw. „Ätzigase“ besitzen im allgemeinen kombinierte Wirkungen im Sinne dieser Einteilung; so gehört z. B. Dichlordiäthylsulfid zu 5., Chlorpikrin zu 6. und Phosgen zu 7. des obigen Schemas. Jedenfalls stellen die „Reizgase“ nur ein Teilgebiet dar aus der großen pharmakologischen Gruppe der Reizstoffe überhaupt. Es wird also durch den pharmakologischen Begriff „Reizstoffe“ weit mehr erfaßt als nur die „Reizgase“, und die Bezeichnung „Reizgas“ hat wiederum im pharmakologischen Sinne eine viel weitergehende Bedeutung als das, was nach militärischen Gesichtspunkten als „Reizgas“ bzw. „Reizstoff“ bezeichnet wird. Es erscheint nicht unwichtig, zur Vermeidung von Mißverständnissen auf diese verschiedenen Deutungen der Bezeichnungen „Reizstoff“ bzw. „Reizgas“ hier ausdrücklich hinzuweisen [ZERNIK (2)].

II. Beurteilung und Bewertung von Schädigungen durch Gase.

1. Tierversuche.

Methodik.

Über die bisher zu Tierversuchen im strömenden Gasgemisch benutzten *Apparaturen* gibt LEHMANN (3) eine kritische Übersicht. Dabei geht er insbesondere auf die Fehler ein, die bei der zahlenmäßigen Bewertung der Versuchsergebnisse durch zeitweiliges auch nur kurzes Öffnen der Apparatur während des Versuches bewirkt werden und gibt Maßnahmen an, durch die dieses Öffnen sich vermeiden läßt.

Gleichzeitig stellt LEHMANN fest, daß die erwähnten Fehler die bei seinen früheren Untersuchungen von gechlorten Kohlenwasserstoffen und von Benzin und Benzol gefundenen Konzentrationen für den Eintritt leichter und schwerer Narkose erheblich beeinflußt haben, nicht dagegen die Angaben über die Anfangswirkung bis zum „Liegenbleiben“ (dauernde Seitenlage).

Die ursprünglich von LEHMANN benutzte Versuchsanordnung ist inzwischen von ihm selbst und auch von anderer Seite mehrfach verbessert bzw. weiter ausgebaut worden. Erwähnt sei hier die Apparatur von GROSS und KUSS, die allerdings sich nicht für alle Dämpfe eignet (Abb. 1).

Wesentlich einfacher in Anlage und Bedienung als der Apparat von GROSS und KUSS ist eine *Strömungsapparatur nach* WOLFGANG WIRTH (Abb 2).

Sie ist nicht nur zur Untersuchung reiner Lösungsmittel, sondern auch von Lösungsmittelgemischen — auch höher siedenden — gut geeignet.

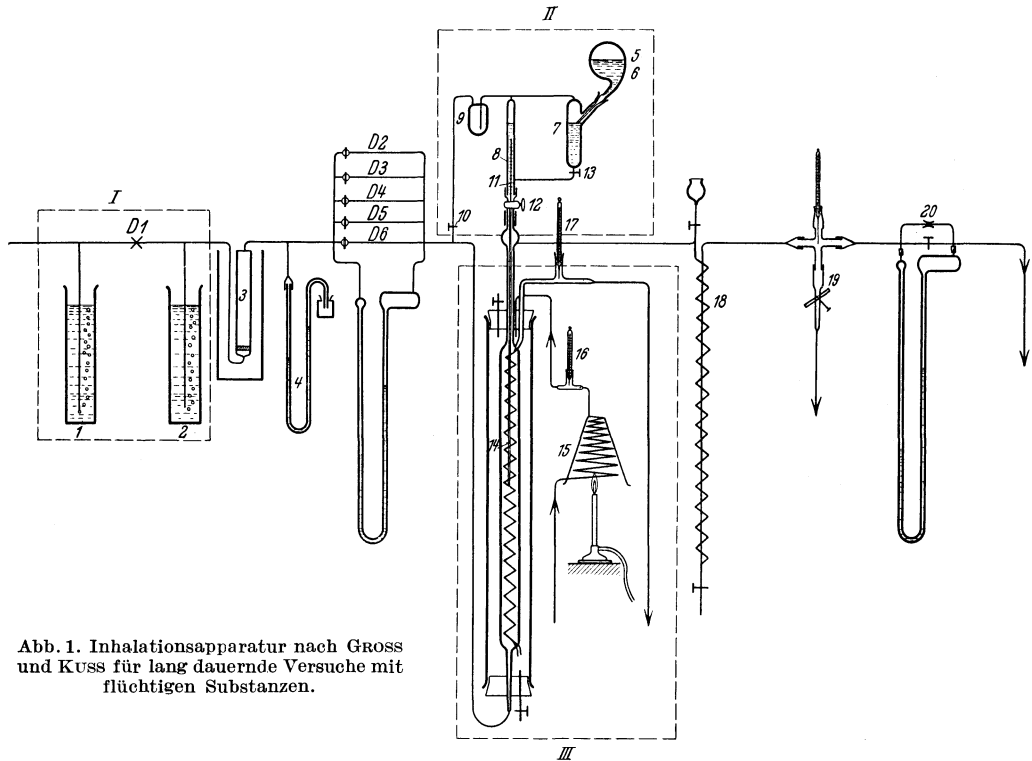


Abb. 1. Inhalationsapparatur nach Gross und Kuss für lang dauernde Versuche mit flüchtigen Substanzen.

Die wesentlichen Bestandteile sind die Drosselscheiben D 2—6 zur Luftmessung, die Dosiereinrichtung II zur Dosierung der zu verdampfenden Flüssigkeit und der Verdampfer III.

Die weiteren Teile der Apparatur sind Hilfsapparate. So dient I zum Konstanthalten des Druckes der zugeführten Luft. Diese Druckregler bestehen im wesentlichen aus den mit einer Sperrflüssigkeit (MUTHMANNsche Flüssigkeit = Acetylentetramid Merck, spez. Gew. 3,0) gefüllten Flaschen 1 und 2, zwischen denen sich eine Drosselscheibe, D₁, befindet. In die Flüssigkeiten der beiden Flaschen tauchen, je nach Bedürfnis mehr oder weniger tief, 2 T-Rohre ein, aus denen bei Betrieb der Apparatur dauernd Luft ausströmen muß. Diese Form der Regulierung hat sich gut bewährt; selbst bei größeren Druckstößen in der Druckluftleitung blieben die Drücke in der Apparatur konstant. 3 ist ein mit einer SCHOTTschen Filterplatte versehener Waschturm, der bei etwa 20° gehalten wird und dazu dient, der Luft je nach der Füllhöhe einen bestimmten, konstanten Feuchtigkeitsgrad zu geben. Diese Maßnahme empfiehlt sich, um den Einfluß verschiedener Feuchtigkeitsgrade der Luft auf das Versuchstier auszuschalten. 4 ist ein Quecksilbermanometer. Er ist insofern wesentlich, als Luftmengen mittels der Drosselscheiben (D 2—6) nur dann exakt zu messen sind, wenn sie sich auf bestimmte Drucke auf beiden Seiten der Drosselung beziehen.

Das Prinzip der Anordnung in der Apparatur nach W. WIRTH ist folgendes:

Der Luftstrom wird von einem Rotameter gemessen, aus dem Rotameter tritt er in eine Mischkugel (M) ein. Hier nimmt er den zu untersuchenden Stoff auf, der aus dem Tropfapparat (Tr) in die Mischkugel eintropft und zur Verdampfung gebracht wird. Aus der Mischkugel tritt das Gemisch von Luft und Dampf durch ein Kondensatorgefäß — eine gleichmäßig auf 20° gehaltene Kühlschlange, in der sich bei Übersättigung die Dämpfe verdichten sollen — in den Versuchsraum. Dieser ist ein viereckiger Kasten von 200 Liter Inhalt mit Glaswänden, einer Schleuse zum Einbringen der Tiere, einem elektrisch betriebenen Propeller zur Luftdurchmischung und verschließbaren Öffnungen zu Prüfungen auf Reflexe usw. Bei A befindet sich die Ableitung für das Gasgemisch in den Abzug.

Der Tropfapparat (Tr) aus Jenaer Glas faßt etwa 350 ccm. Er wird vor dem Versuch bis zur Marke m_1 aus einer gut verschließbaren Vorratsflasche mit dem zu untersuchenden Stoff gefüllt. Dann wird die Vorratsflasche gewogen und der Tropfapparat bis zur Marke m_2 aufgefüllt. Es ist darauf zu achten, daß der Flüssigkeitsmeniscus während des Versuchs auf dieser Marke (m_2) innerhalb eines Spielraumes von 1 cm eingestellt bleibt; es muß daher der Stoff durch den Trichter aus der Vorratsflasche gelegentlich nachgegossen werden.

Die Flüssigkeit tropft durch eine Capillare (K), die durch Schliff mit dem Apparat verbunden und demnach auswechselbar ist, in die Mischkugel (verschiedene Capillarweiten für verschiedene Tropfgeschwindigkeiten). Die Mischkugel selbst befindet sich auf einem Sandbad, das je nach der Verdampfungsgeschwindigkeit des Stoffes auf eine entsprechende Temperatur erhitzt wird.

Bei Beendigung des Versuches wird die Flüssigkeit mit Hilfe des Dreiwegehahns D und des Ablaßrohres E in die Vorratsflasche bis zur Marke m_1 abgelassen und die Vorratsflasche wieder gewogen.

Die Gewichtsänderung, geteilt durch die gesamte während der Versuchszeit durchgegangene Luftmenge, ergibt die Konzentration.

Für *Inhalationsversuche an Mäusen mit flüchtigen flüssigen Substanzen* benutzte PANTELITSCH eine von RUF nach Angaben von LAZAREW konstruierte, mit elektrisch betriebenen Windflügel versehene Flasche von 10 Liter Inhalt. Ihre Anwendung ergibt sich ohne weiteres aus der Abb. 3.

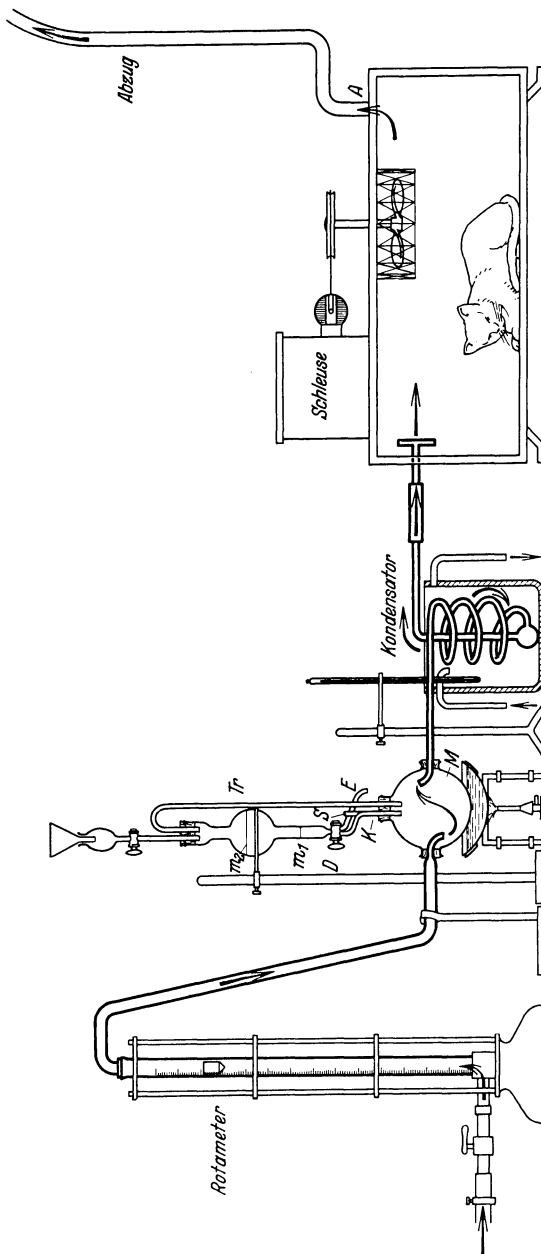


Abb. 2. Strömungsapparatur nach WOLFGANG WIRTH.

Sollen Stoffe von geringer Flüchtigkeit geprüft werden, so benutzt man zweckmäßig die in Abb. 4 wiedergegebene Apparatur nach WOLFGANG WIRTH.

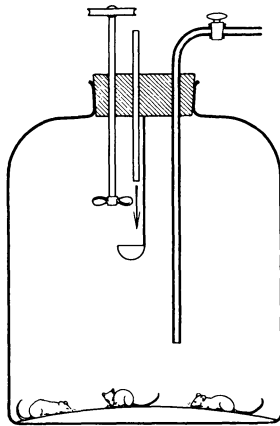


Abb. 3.

Abb. 3: Der Boden der Flasche ist mit trockenem Filtrierpapier ausgelegt, ebenso das zur Aufnahme der zu verdunstenden Substanz bestimmte Schälchen.

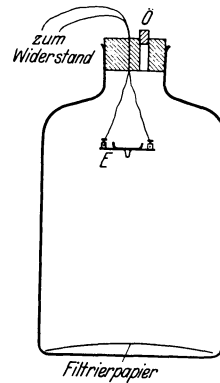


Abb. 4.

Abb. 4: Die Flasche faßt 20 Liter. E ist eine elektrische Heizplatte aus Glimmer, auf der ein flaches Porzellanschälchen angebracht ist. Ö Öffnung zur Einführung der Pipette. Die Verdunstung auf dem leicht erwärmten Porzellanschälchen erfolgt sehr rasch, ohne daß eine ins Gewicht fallende Erwärmung des Versuchsraumes eintritt. Selbstverständlich darf nicht mehr von dem Stoff eingetragen werden, als der maximalen Sättigung der Luft entspricht.

Allgemeine Bewertung.

Daß die Ergebnisse von Dauerversuchen in geschlossenen Apparaturen über die Einwirkung von Gasen und Dämpfen auf Tiere stets mit Vorsicht zu bewerten sind, muß immer wieder betont werden. Solche Versuche geben in letzter Linie jeweils nur relative Anhaltspunkte über die Wirkung im freien Raum, wie sie praktisch schließlich doch meist in Frage kommt.

Über die Frage, inwieweit sich die bei *Tierversuchen* ermittelten Wirkungswerte von Gasen und Dämpfen *auf den Menschen übertragen* lassen, liegen verschiedene neue Veröffentlichungen vor.

Speziell für narkotische Gase und Dämpfe bemerkt STÜBER folgendes: Wenn für eine Tiergattung bei wiederholten Versuchen durch Einatmung bestimmter Konzentrationen eines strömenden Luft-Narcoticumgemisches innerhalb bestimmter Zeit gleichbleibende Werte für den Eintritt der Narkose sich ergeben haben und für andere Tiergattungen gleiche Verhältniszahlen, so darf angenommen werden, daß für den Menschen die relative narkotische Wirkung ähnlich abgestuft ist.

Weiter hat EVERS mit Schwefeldioxyd Untersuchungen an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Pferden darüber angestellt, inwieweit die an diesen Laboratoriumstieren ermittelten toxischen Werte für den Menschen gelten. Er zog dabei besonders in Betracht, daß kleinere Tiere mit ihrem erhöhten Stoffwechsel in der Zeiteinheit mehr Atmungsgift aufnehmen als größere unter gleichen Versuchsbedingungen. Gleichwohl fand er, daß die Ergebnisse der Versuche von kleinen Versuchstieren auf große und wohl auch auf den Menschen teilweise gut übertragbar sind. Für den Eintritt einer akut tödlichen Vergiftung wird man hier wohl die gleichen Mengen annehmen dürfen wie bei

Kaninchen und Meerschweinchen. Fragt man dagegen nach den Mengen, die subakut tödlich oder krankmachend wirken, so muß die Dosis für große Tiere und für den Menschen höher angenommen werden als sich aus den Versuchen an kleinen Tieren ergibt. Eine beträchtliche Rolle spielt aber stets das individuelle Verhalten während des Aufenthaltes in der vergifteten Atmosphäre. Immerhin ist bei diesen Folgerungen zu beachten, daß sie nur auf Grund der Versuche an einem einzigen Reizgas aufgestellt wurden.

Sehr aufschlußreiche Mitteilungen macht RICHTERS über die

Empfindlichkeit der Tiere

insbesondere gegen die sog. Kampfgase im Vergleich mit dem Menschen.

Danach ist das Pferd gegen Inhalationsgifte hochempfindlich. Die Vergiftungen verlaufen zwar nicht so oft tödlich wie beim Menschen, die Empfindlichkeit als solche aber ist zum mindesten die gleiche. Auch die meisten übrigen Tiergattungen einschließlich Ratten und Mäusen zeigen in ihrer Empfänglichkeit für Schädigungen durch Kampfstoffe — also Reizgase — nur verhältnismäßig geringe Unterschiede gegenüber dem Menschen.

Die *Empfindlichkeit der einzelnen Tiergattungen* unter sich gegen Schädigungen durch Gase und Dämpfe ist aber keineswegs einheitlich.

Für Phosgen z. B. hat RICHTERS folgende Skala der Empfindlichkeit aufgestellt: Huhn > Katze > Meerschweinchen > Hund > Schaf > Ziege > Pferd > Kaninchen > Taube.

Die verhältnismäßig hohe Widerstandsfähigkeit der Taube im Vergleich zu anderen Vogelgattungen ist bekannt.

Meerschweinchen zeigen andererseits eine ganz besondere Empfindlichkeit gegenüber flüchtigen Arsenverbindungen.

Für die

Feststellung der Reizwirkung von Gasen und Dämpfen

bietet der Tierversuch keine genügende Unterlage. Ganz abgesehen davon, daß beim Tiere die ersten Reizempfindungen dem Beobachter zumeist mangels äußerer Anzeichen entgehen und daß erst verhältnismäßig gröbere Reizwirkungen deutlich erkennbar sind, ist die Empfindlichkeit des Tieres für die Wahrnehmung gerade von Gasen und Dämpfen eine unverhältnismäßig größere als die des Menschen. Die üblichen Versuchstiere sind eben „Nasentiere“, der Mensch dagegen ist ein „Augentier“.

So spüren nach RICHTERS insbesondere das Pferd und der Hund das Vorhandensein von Gas bereits in allerminimalsten Mengen, bei denen der menschliche Geruchssinn völlig versagt. Andererseits ist das Pferd weit weniger empfindlich gegen Augenreizstoffe als der Mensch.

2. Versuche am Menschen.

Um die **Reizschwelle** irgendeines Gases für den Menschen festzustellen, bleibt man also auf die *subjektive Prüfung durch den Menschen* selbst angewiesen. GRAF hat in dieser Beziehung auf die Bedeutung der Willenseinflüsse hingewiesen, das sind Willensschwankungen von kürzerer oder längerer Dauer. Es läßt sich z. B. nicht vermeiden, daß sich bei gefühlsmäßig stark reagierenden Versuchspersonen im „wissentlichen“ Versuch eine psychische Vorauswirkung

des zu prüfenden Gases geltend macht, daß z. B. unbewußt Schutzreflexe (wie Anhalten der Atmung) in Tätigkeit treten. Ein gleiches gilt auch für den „unwissentlichen“ Versuch, bei dem die Versuchsperson die Art des zu prüfenden Stoffes nicht kennt, immerhin aber durch die Erwartungseinstellung auto-suggestiv beeinflußt werden kann.

Bei der Bewertung subjektiver Versuche spielen auch die Schwankungen der Tagesdisposition eine Rolle. Ferner muß gerade bei der subjektiven Prüfung von gas- oder dampfförmigen Reizstoffen stets mit einer Gewöhnung gerechnet werden; deshalb sind zwischen die einzelnen Versuche stets hinlänglich große Pausen einzuschieben.

Bei der Deutung der Versuche ist innere Kritik die Hauptforderung, da ja dem subjektiven Ermessen stets weitester Spielraum bleibt.

In jedem Falle darf beim subjektiven Versuch zur Feststellung der Reizwirkung von Gasen und Dämpfen noch weniger als sonst die Bedeutung von Maß und Zahl überschätzt werden. Immer wird es sich nur um Schwellenwerte handeln, die nur als ungefähre Richtzahlen zu bewerten sind und nach oben und unten weitgehenden individuellen Schwankungen unterliegen können.

In diesem Sinne sind auch die im Schrifttum niedergelegten sog. **Unerträglichkeitszahlen** zu bewerten, d. h. die in Milligramm oder Kubikmillimeter/Kubikmeter ausgedrückte niedrigste Konzentration, die von einem Menschen normalen Empfindens höchstens 1 Minute ertragen werden kann. Man wird übrigens mit MIELENZ (2) aus psychologischen Gründen diese Größe besser als die obere Grenze der Erträglichkeit bezeichnen und demgemäß den Ausdruck „Unerträglichkeitsgrenze“ durch „Erträglichkeitsgrenze“ ersetzen.

Die gleichen Gesichtspunkte, wie sie für die Feststellung der Erträglichkeitsgrenze in Frage kommen, gelten aber auch ganz allgemein für

3. die zahlenmäßige Bewertung der Giftwirkung von Gasen und Dämpfen

überhaupt.

Diese ist bekanntlich insofern schwierig, als sich die wirklich eingeatmeten Mengen meist nicht mit Sicherheit feststellen, sondern nur annähernd schätzen lassen. Andererseits besteht in der Praxis vielfach das Bedürfnis, die Giftwirkung von Gasen zahlenmäßig zu bewerten und zu vergleichen.

Dieses Problem hat man bekanntlich in der Weise zu lösen versucht, daß man von zwei Werten ausging, die sich ohne weiteres in Zahlen wiedergeben ließen: der Konzentration (c) des betreffenden Gases in der eingeatmeten Luft und der Dauer ihrer Einwirkung (t). Das Produkt aus diesen beiden Werten, $c \cdot t$, nannte man das **Wirkungsprodukt W** bzw., falls das Eintreten tödlicher Vergiftung festgestellt werden sollte, das **Tödlichkeitsprodukt T**. Dabei gibt c an, wieviel Milligramm oder Kubikmillimeter Giftstoff im Kubikmeter Luft vorhanden sind, und t die Dauer der Einwirkung in Minuten (HABERSche Formel).

Mit Hilfe dieses Produktes $c \cdot t$ wollte man also unter bestimmten, stets gleichbleibenden Versuchsbedingungen den Wirkungsgrad der einzelnen giftigen Gase und Dämpfe zahlenmäßig wiedergeben und vergleichen.

Diese Formel $W = c \cdot t$ ist nun aber wie kaum eine andere falsch gedeutet worden. FLURY und ZERNIK (2) haben deshalb in einer längeren Abhandlung „Über das mißverständene Wirkungsprodukt $c \cdot t$ “ darauf hingewiesen, daß sich

der Wert $c \cdot t$ nicht so unbeschränkt und allgemein anwenden läßt, wie man ursprünglich vielfach anzunehmen geneigt war. Ihre Ausführungen seien hier auszugsweise wiedergegeben:

„Die verschiedenen Gase und Dämpfe sind in bezug auf ihre Giftigkeit überhaupt nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Das ist bis zu einem gewissen Grad nur innerhalb gleichartig wirkender Gruppen möglich, z. B. bei den örtlich reizenden Gasen vom Typ des Phosgens, die die Atemwege und Lunge schädigen und zu tödlicher Vergiftung durch Lungenödem führen. Bei der großen Zahl der flüchtigen Gifte, die erst nach Aufnahme in das Blut zur Wirkung gelangen, den sog. resorptiv wirkenden Gasen, die also ihre Wirkung nicht in den Atemwegen erschöpfen, besteht eine Vergleichsmöglichkeit ebenfalls nur innerhalb der Gruppen von einheitlichem Typ, wie z. B. bei den narkotisch wirkenden Kohlenwasserstoffen und ihren einfachen Abkömmlingen, wie den Halogenderivaten oder den Estern. Hier zeigen sich aber bereits Schwierigkeiten, sobald neben der narkotischen Grundwirkung noch gleichzeitig anderweitige Wirkungen, z. B. örtliche Reizung oder Veränderungen des Blutes oder dergleichen auftreten.

Dadurch ist also der Geltungsbereich der $c \cdot t$ -Formel an und für sich schon begrenzt. Tatsächlich hat sie ja auch vorzugsweise nur zur vergleichenden Bewertung der sog. Kampfgase praktische Anwendung gefunden.

Bei den Reizgasen vom Typ des Phosgens hat sie sich für diesen Zweck tatsächlich als recht brauchbar erwiesen.

Das gilt aber nur innerhalb bestimmter Grenzkonzentrationen. Ist nämlich die Konzentration sehr niedrig, so kann dies bei der Analyse leicht zu Fehlern Veranlassung geben; bei der Multiplikation mit dem entsprechend hohen Wert t vervielfacht sich dann dieser Fehler und es ergibt sich ein völlig falsches Produkt $c \cdot t$. Wirkt andererseits eine sehr hohe Konzentration, z. B. 500 mg, nur ganz kurze Zeit ein, etwa 1 Minute lang, so muß mit den Störungen der normalen Atmung, besonders mit den sog. Schutzreflexen der Atmung, gerechnet werden; die eingeatmete Luftmenge und mit ihr die Menge des eingeatmeten Giftgases ist dann entweder viel geringer als normalerweise oder bei einzelnen tiefen Atemzügen unverhältnismäßig vergrößert. Sowohl bei lang dauernder Einatmung sehr niedriger Konzentrationen wie bei ganz kurzer Einatmung höchster Konzentrationen wird also die Formel $c \cdot t$ auch bei Reizgasen vom Typ des Phosgens unsicher.

Nur sehr beschränkte Geltung hat das Produkt $c \cdot t$ dagegen bei der Bestimmung des Wirkungswertes von Gasen und Dämpfen, die resorptiv wirken, d. h. ihre Wirkung erst entfalten, wenn sie ins Blut übergegangen sind. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Blausäure, Kohlenoxyd oder die sog. Inhalationsnarcotica vom Typ des Chloroforms. Hier kann das Produkt $c \cdot t$ nicht konstant sein. Bei Einatmung dieser Stoffe wird nämlich immer ein Teil von ihnen im Körper entgiftet oder auch unverändert wieder ausgeatmet, so daß in keinem Falle, wie bei den Reizgasen, die gesamte eingeatmete Giftmenge zur Wirkung gelangt.

Maßgebend für die Wirkung ist hier vor allem die Konzentration. Die Dauer der Einatmung, die bei den Reizgasen ein sehr bestimmender Faktor ist, tritt demgegenüber zurück. Mit anderen Worten: Bei den resorptiv wirksamen Gasen kommen Schädigungen erst von einer bestimmten Konzentration an zustande;

unterhalb derselben treten sie erst nach sehr langer Zeit oder unter Umständen überhaupt nicht ein. Deshalb kann bei dieser Gruppe von Gasen und Dämpfen das Produkt $c \cdot t$ auch nicht konstant sein.

Will man die Wirksamkeit solcher Giftgase zahlenmäßig bestimmen, so kann man sich wohl des Wertes $c \cdot t$ bedienen; man erhält aber hierbei eben keine konstanten Werte, sondern $c \cdot t$ -Produkte, die je nach den Versuchsbedingungen verschieden sind und nur dann zu brauchen, wenn sie durch gleichzeitige Einzelangabe von c und t ergänzt werden. Am häufigsten wird hier das Tödlichkeitsprodukt $T = c \cdot t$ zu ermitteln sein. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, auch bestimmte leicht charakterisierbare Vergiftungssymptome zahlenmäßig auszudrücken, z. B. Eintritt von Seitenlage, Aufhören der Reflexe usw.

Inwieweit bei Gasen und Dämpfen mit verwickelteren Vergiftungsbildern, wie z. B. bei den Blutgiften vom Typus des Arsenwasserstoffes oder des Phosphorwasserstoffes, oder bei den Giften mit sekundären Nachwirkungen, wie z. B. gewissen Methylverbindungen oder Äthylenoxyd, die Formel $W = c \cdot t$ überhaupt brauchbar ist, bedarf noch eingehenderer Untersuchungen.

Ein weit aufschlußreicheres Bild von der Wirkung giftiger Gase liefert die neuerdings üblich gewordene graphische Wiedergabe der $c \cdot t$ -Werte in Form von Kurven.

Zur Bewertung des Wirkungsgrades kommt jedenfalls, um es nochmals zu wiederholen, die konstante Formel $W = c \cdot t$ im wesentlichen nur für die Reizgase vom Typ des Phosgens in Betracht, und auch für diese nur in beschränktem Umfang.

Sie hat aber in ihrer Einfachheit etwas so Bestechendes, daß sie vielfach nur zu sehr mißverstanden, verallgemeinert und falsch angewendet wurde und noch immer wird. Insbesondere enthalten verschiedene Bücher, die sich mit dem Thema „Gaskampfstoffe“ beschäftigen, recht abwegige diesbezügliche Anschauungen, die in weiteren Kreisen irreführend wirken können.

Schon über die Ermittlung des Wertes $c \cdot t$ findet man noch immer die irrige Ansicht wiedergegeben, daß „mit der Uhr in der Hand“ festgestellt wird, wie lange ein Tier in einer Luft mit c mg Gift im Kubikmeter leben kann; tritt nach t Minuten Einatmung der Tod ein, so ist $c \cdot t$ das Tödlichkeitsprodukt. Das ist unzutreffend. Nicht ein „solcher Tod im Versuch“ ist maßgebend, sondern, ob überhaupt der Tod infolge der Einatmung erfolgt. Dies ist aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, für die ein konstantes Produkt $c \cdot t$ in Frage kommt, erst nach Stunden oder meist sogar erst nach Tagen der Fall.

Eindringlich muß weiter davor gewarnt werden, die in der Literatur niedergelegten $c \cdot t$ -Zahlen als absolut feststehende toxikologische Werte für das betreffende Gas zu betrachten, wie das leider immer wieder geschieht. Es sind das vielmehr meist Minimalwerte, und sie gelten obendrein nur für die gewählten Versuchsbedingungen und Versuchstiere. Bei abgeänderten Bedingungen können sich die $c \cdot t$ -Werte recht verschieben; unter anderem spielt die Größe des Versuchsraumes eine nicht unwesentliche Rolle. Es lassen sich auch die für Tiere gefundenen Werte nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen (vgl. dazu S. 147).

Absolut zuverlässige Zahlen über die Wirkung auf den Menschen liegen vielmehr bisher nur bei einzelnen in der Heilkunde angewendeten narkotischen Gasen und Dämpfen vor, wie Chloroform u. a.

Ganz besonders irrite Anschauungen bestehen hinsichtlich des Tödlichkeitsproduktes für Phosgen, das fast überall mit 450 angegeben wird, auch für den Menschen. In der klassischen Arbeit von LAQUEUR und MAGNUS¹, in der diese von FLURY ermittelte Zahl erstmalig genannt wurde, heißt es ausdrücklich, daß es sich dabei um die *kleinste* tödliche Dosis handelt, und zwar geltend für die gegen Phosgen ganz besonders empfindliche Katze. *Solche Minimalwerte sind aber nach den heutigen Anschauungen grundsätzlich für die Beurteilung der Giftigkeit eines Stoffes praktisch von geringerer Bedeutung als der höchste c · t-Wert, bei dem ein Versuchstier noch am Leben bleibt.* Wie größere Reihenversuche zeigen, schwanken überdies alle Zahlenwerte über die Giftigkeit von Gasen und Dämpfen innerhalb gewisser Grenzen um einen Mittelwert. Für Phosgen beträgt bei der Katze dieses *mittlere* Tödlichkeitsprodukt c · t nicht 450, sondern etwa 900.

Irrig ist es auch, wenn für so ausgesprochene Reizstoffe wie Chloraceton, Bromessigester u. a. Tödlichkeitswerte „bei einminütiger Einatmung“ (U. MÜLLER) angegeben werden. Dies kann nach dem oben bereits Gesagten nicht richtig sein, denn gerade bei derartigen Reizstoffen treten die mehrfach erwähnten Schutzreflexe ganz besonders stark in Erscheinung. Mit etwas mehr Berechtigung hätte man z. B. das für Chloraceton angegebene Tödlichkeitsprodukt 3000 statt in $(c = 3000) \cdot (t = 1)$ auflösen können in $(c = 300) \cdot (t = 10)$. Aber auch dieser Wert kommt nur theoretisch in Frage, lediglich für Tierversuche und auch hier nur bei äußerstem Zwang; praktisch und für den Menschen gilt bei Stoffen dieses Typs das, was z. B. das neue offizielle englische „Manual of treatment of gas casualties“ vom Jodessigester sagt, nämlich, daß „praktisch tödliche Konzentrationen im Felde kaum erreichbar“ sind.

Für Gase lassen sich noch viel weniger als für andere leichter dosierbare Giftstoffe absolut feststehende toxikologische Zahlen angeben und *biologische Vorgänge, wie sie bei Gasvergiftungen vorliegen, lassen sich* deshalb auch *nicht in starre Zahlensysteme und unverrückbar feste mathematische Formeln zwingen.*

Aus dem eben Gesagten ergibt sich auch, daß die von U. MÜLLER vorgeschlagene **Gefährlichkeitszahl** oder **Warnzahl**, der Quotient von Tödlichkeitsprodukt und Unerträglichkeitszahl, in ihrer Verallgemeinerung kaum haltbar sein dürfte. Die Formel Tödlichkeitsprodukt $T = c \cdot t$ hat, wie oben erwähnt, einen nur beschränkten Geltungsbereich und ist außerdem nur auf Grund von Versuchen an Tieren und zumeist recht empfindlichen, ermittelt, die sog. Unerträglichkeitszahl — besser Erträglichkeitsgrenze — dagegen an Menschen. METZENER hält deshalb die MÜLLERSche Warnzahl grundsätzlich für zu klein.

4. Nachweis und Bestimmung von Gasen und Dämpfen in der Luft.

Ein ausgezeichnetes Reagens zum Nachweis allerkleinster Spuren von Reizstoffen in der Atemluft — seien es schädliche Gase oder geformte Bestandteile (Staub) — fand WEICHARDT im isolierten Froschherz, besonders im ermüdeten Zustande. Die Technik besteht im wesentlichen darin, daß die zu untersuchende Luft in bestimmter Menge durch die für das isolierte Herz verwendete Ringerlösung geleitet wird. Dabei konnte auch der Einfluß meteorologischer

¹ LAQUEUR und MAGNUS: Z. exper. Med. 13, 34 (1921).

Verhältnisse auf die Luft festgestellt werden: bei trübem nebligem Wetter entnommene Luft übte eine erhebliche Reizwirkung auf das ermüdete Froscherz aus, während bei trockenem sonnigem Wetter entnommene reizlos war.

Für die **analytische Bestimmung von Gasen und Dämpfen** aller Art bedeutet eine neuerdings von KÖLLIKER angegebene Methode einen ganz wesentlichen Fortschritt. Sie besteht darin, daß die zu untersuchende Luft nach dem Injektorprinzip mittels Preßluft durch SCHOTTSCHE Glasfilterflaschen gesaugt wird, und zwar ist das wesentlich Neue an der Methode, daß sich so auch große Strömungsgeschwindigkeiten von 100 Liter/Min. und darüber erzielen lassen. Es ist dies von besonderer Bedeutung überall dort, wo eine geringe Konzentration der schädlichen Stoffe die Entnahme großer Volumina nötig macht oder wenn die Änderung einer Konzentration zeitlich genau verfolgt werden soll, so daß die einzelnen Probeentnahmen in möglichst kurzen Zeitabständen zu erfolgen haben. Die Apparatur ist handlich und tragbar und „geeignet, die Gasentnahme und Gasabsorption wesentlich zu erleichtern und zu verbessern und damit der Gasanalyse nicht nur bekannte Wege zu ebnen, sondern auch völlig neue zu weisen“. Im einzelnen sei auf die Originalarbeit verwiesen.

Das gleiche gilt für die sehr eingehende zusammenfassende Darstellung von WIRTH und GOLDSTEIN: „Über die Anwendung der Spektrographie bei der spezifischen Analyse und den Nachweis von Dämpfen und Schwebstoffen.“

III. Allgemeines über die Wirkung schädlicher Gase und Dämpfe.

Neue grundlegende allgemeine Erkenntnisse über die allgemeine Wirkung der verschiedenen Gruppen schädlicher Gase und Dämpfe haben sich kaum ergeben. Wohl aber ist unser Wissen auf manchen Teilgebieten durch Einzeluntersuchungen verschiedentlich gefördert worden.

In diesem Sinne sei eine Studie von MUNTSCHE (3) erwähnt über die noch vielfach umstrittene Frage der *Schädigung des Körpers infolge Eindringens giftiger Gase durch die Gehörgänge*. Danach besteht kein Zweifel, daß einmal in die Gehörgänge gelangtes Giftgas dort mit Schwellung verbundene Schleimhautreizungen und Entzündungen hervorrufen kann. Diese Schwellungen treten aber bei der hohen Empfindlichkeit der Schleimhaut des Gehörganges schon bei Einwirkung ganz geringer Mengen Giftgas und sehr bald ein, so daß dann der Durchgang zum Nasen-Rachenraum und damit das Vordringen des Gases in den Rachen und die Atemwege praktisch versperrt ist. Deshalb wurden auch bei Soldaten mit perforiertem Trommelfell, deren Atemorgane aber im übrigen durch Maske geschützt waren, niemals Lungenerkrankungen beobachtet. Jedenfalls sind bei offenem Mittelohr leichte und mittlere Erkrankungen der Atemwege und Lungen durch Eindringen von Giftgasen auszuschließen, nicht aber durch örtliche Reizung bedingte Hörerkrankungen. Als einfachen Schutz gegen letztere empfiehlt MUNTSCHE Verstopfen des äußeren Gehörganges durch einen zweckmäßig mit Vaseline getränkten Wattepfropf. Beiderseitige Trommelfellperforation schließt aber aus naheliegenden Gründen eine Betätigung in einer Giftatmosphäre aus.

Wie vielfache *Möglichkeiten der Schädigung durch giftige Dämpfe* bestehen, zeigt ein Fall, in dem jahrelang flüchtige giftige Lösungsmittel mit dem Munde in Pipetten aufgesogen wurden; der beim Ansaugen entstehende Unterdruck

begünstigte die Verdampfungsmöglichkeiten, und die chronische Einwirkung der Dämpfe führte schließlich nicht nur zu schwerer örtlicher Schädigung der Zunge, sondern auch zu allgemeiner Vergiftung mit Todesfolge. Näheres siehe bei Tetrachloräthan. Auf ganz analoge Weise haben gewisse hochgiftige flüchtige Stoffe auch schon zu leichteren akuten Vergiftungen geführt. (Eigene unveröffentlichte Beobachtungen.) Es ist deshalb ganz allgemein zu empfehlen, flüchtige Stoffe, die gesundheitsschädliche Wirkungen haben können, nie mit dem Munde in Pipetten anzusaugen, vielmehr dazu stets mechanische Hilfsmittel zu benutzen.

C. Spezielle Toxikologie der schädlichen Gase und Dämpfe.

I. Besprechung einzelner Stoffe.

1. Sauerstoff und Ozon¹.

Einatmung von reinem *Sauerstoff* (O_2) ist praktisch harmlos.

Ozon (O_3) dagegen reizt die Lungen heftig und besitzt gleichzeitig zentrale („schlafmachende“) Wirkung. (FL.-Z.)

2. Halogene.

Die Halogene (*Chlor*, *Brom*, *Jod*, *Fluor*) sind starke Reizstoffe für die gesamten Atemwege. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die absolute Giftigkeit zu, die Reizwirkung dagegen ab; letztere ist durch die entsprechend geringere Flüchtigkeit bedingt. Vergiftung durch *Fluor* spielt praktisch keine Rolle.

Die *Halogenverbindungen des Jods* (JCl , JCl_3 , JBr) besitzen entsprechend ihrer größeren Flüchtigkeit stärkere Reizwirkung als Jod selbst.

Die *Oxyde des Chlors* (Cl_2O , ClO_2) zeigen stärkere Reizwirkung und Giftigkeit als Chlor.

Bei den *Halogenwasserstoffsäuren* (HCl usw.) beschränken die Reizwirkungen sich meistens auf die oberen Atemwege; bei *Fluorwasserstoff* kommt noch allgemeine Wirkung als Zellgift (Kalkfällung) hinzu. (FL.-Z.)

Chlor.

Über die Giftwirkung auf den Menschen macht das offizielle englische Manual of treatment of gas casualties folgende Angaben:

Wirkung	Dauer der Einatmung	Originalangabe	Entsprechend Teilen Gas in 1 Million Teilen Luft	Entsprechend mg/l
Unschädlich	Beliebig lange	1:175000	5,7	0,0165
Unerträglich	2 Minuten	1: 10000	100	0,29
	10 Minuten	1: 40000	25	0,07
Tödlich ²	2 Minuten	1: 2000	500	1,45
	10 Minuten	1: 10000	100	0,29

¹ Die mit (FL.-Z.) bezeichneten Abschnitte sind aus FLURY-ZERNIK: Schädliche Gase, entnommen.

² Provisorische Zahlen.

Die hier wiedergegebenen tödlichen Konzentrationen entsprechen etwa dem bekannten minimalen Tödlichkeitswert $c \cdot t = 3000$. Die erträglichen Konzentrationen dagegen und noch mehr die unschädliche sind erheblich höher als bisher angegeben. Danach galten nämlich bei längerer Einatmung als praktisch noch unschädlich höchstens 0,003 mg/l bzw. etwa 1 Teil:1 Million, und als höchste bei 1 Minute langer Einatmung noch erträgliche Konzentration 175 bis 220 mg/cbm entsprechend 0,175—0,22 mg/l bzw. etwa 60—75 Teile:1 Million (Tabelle in „Gasschutz und Luftschutz“ 1932, Nr. 11).

Nachwirkungen. Im Anschluß an eine akute Chlorgasvergiftung will DAVID in einem Falle eine frische Coronarerkrankung festgestellt haben; die andern gleichzeitig beobachteten Fälle zeigten nur die üblichen Reizerscheinungen der gesamten Luftwege.

Schutzmaßnahmen. Um größere Chlormengen (z. B. bei Rohrbruch oder dergleichen) rasch *unschädlich zu machen*, empfiehlt WIPLER Wasser mittels Brausestrahlröhren in breiter Front gegen die ausströmenden Gasschwaden einwirken zu lassen; hierdurch soll gleichzeitig auch ein stärkeres Abdrängen der Gaswolke von den Rettungsmannschaften erreicht werden.

Bestimmung. Die nephelometrische Bestimmung von Chlor in der Luft ist nach W. N. KOLYTSCHewa nur unter bestimmten Bedingungen brauchbar. Ein Vorzug der Methode ist die Möglichkeit, daß man mit ihr Chlor neben Chlorwasserstoff bestimmen kann, ein Nachteil die geringe Beständigkeit der Standard-Vergleichslösung, die es unmöglich macht, frische Sedimente mit solchen zu vergleichen, die einige Zeit in Versuchsröhren gestanden haben.

Fluor.

Über die **Wirkung** dieses Gases **auf den Menschen** war bisher kaum etwas bekannt. KRONENBERG berichtet, daß ganz geringe Konzentrationen von Fluor ähnlich wie Ozon riechen; sie sollen nur die Schleimhaut der Nase reizen und den Geruchssinn allmählich abstumpfen. Über die Wirkung höherer Konzentrationen liegen praktische Erfahrungen noch nicht vor.

Über die Rolle, die *Fluorverbindungen* bei den *Massenvergiftungen im Maastal südlich Lüttich* spielten, siehe unter „Nebel“.

3. Schwefel, Selen, Tellur.

Alle flüchtigen Verbindungen des Schwefels mit Wasserstoff, Sauerstoff oder Halogenen besitzen mehr oder weniger starke Reizwirkungen.

Bei *Schwefelwasserstoff*, H_2S , treten diese Reizwirkungen in den Hintergrund gegenüber der Allgemeinwirkung auf das Nervensystem infolge Störung der Zellatmung. Stark ausgeprägt sind nur die Reizwirkungen auf die Augen, insbesondere auf die Hornhaut.

Die *Sauerstoffverbindungen des Schwefels* dagegen sind lediglich Reizstoffe. Bei *Schwefeldioxyd*, SO_2 , erstreckt sich diese Reizwirkung auf die Schleimhäute der oberen und tieferen Atemwege, bei den höheren, weniger flüchtigen Oxydationsstufen des Schwefels dagegen (SO_3 , H_2SO_4) in der Regel nur auf die oberen. Auch die Schleimhäute des Auges werden durch die Oxyde des Schwefels gereizt.

Analog wirkt auch *Thionylchlorid*, $SOCl_2$, das auf den Schleimhäuten in Schwefeldioxyd und Chlorwasserstoff gespalten wird und als Chlorid der

schwefligen Säure aufgefaßt werden kann. Minder stark ist die Reizwirkung bei *Schwefelchlorür*, S_2Cl_2 .

Selenwasserstoff, H_2Se , ist an und für sich ein stärkerer Reizstoff als Schwefelwasserstoff; seine Reizwirkung wird aber dadurch gemildert, daß er sich auf den Schleimhäuten ziemlich rasch zersetzt unter Abscheidung von elementarem Selen. Aus dem gleichen Grunde ist auch seine allgemeine Giftigkeit wesentlich geringer.

In noch höherem Grade gilt dies für *Tellurwasserstoff*, H_2Te ; infolge seiner überaus leichten Zersetzlichkeit auf den Schleimhäuten besitzt er nur schwache Reiz- und Giftwirkung.

Tellurdioxyd, TeO_2 , ist an sich erheblich giftiger als Schwefeldioxyd; wegen seiner geringen Flüchtigkeit tritt diese stärkere Giftigkeit bei Einatmung aber nicht in Erscheinung; ebenso fehlt die Reizwirkung fast ganz. (FL.-Z.)

Schwefelwasserstoff.

Über **Vergiftungsmöglichkeiten** wurde folgendes neu bekannt: In den Ölfeldern von Texas werden große Mengen Schwefelwasserstoff frei, die oft auf große Strecken alles tierische Leben vernichten (AVES).

Sonderfall: Die Dämpfe von Akkumulatorensäure trafen das aus Schwemmstein bestehende Verputzmaterial einer Wand; es entwickelte sich Schwefelwasserstoff, der durch das durchlässige Wandmaterial in das Nebenzimmer drang und dort Vergiftungen verursachte [TELEKY (4)].

Theorie der Wirkung. Daß Schwefelwasserstoff eine allgemeine Wirkung auf das Nervensystem besitzt, ist bekannt. Nach neueren Versuchen am Frosch besitzt von den nervösen Elementen das Zentralnervensystem eine besondere Empfindlichkeit gegen Schwefelwasserstoff (MITOLO).

Bei urethanisierten tracheotomierten Kaninchen werden nach E. GROSS und Mitarbeitern durch Schwefelwasserstoffvergiftung die nervösen Zentren, insbesondere das Atemzentrum, gelähmt. Die von anderer Seite angenommene und auch von WOLINSKIJ und PETROWSKIJ neuerdings vertretene Wirkung auf das eisenhaltige Atmungsferment der Zellen wird dagegen bestritten.

Vergiftungserscheinungen. Nachwirkungen. Bei einem Fall von akuter beruflicher Schwefelwasserstoffvergiftung stellte sich nach 3 Tagen mehrere Tage anhaltende Bradykardie ein; in der Folgezeit wurde auch über Stiche in der linken Herzgegend geklagt. Im Gegensatz zu früheren, negativ verlaufenen Untersuchungen wurde nach 8 Wochen röntgenologisch eine Vergrößerung des Herzens festgestellt, die allmählich zurückging. Herzbeschwerden nach Schwefelwasserstoffvergiftung sind bekannt, und zwar Bradykardie meist nach chronischer Vergiftung. Eine organisch nachweisbare Veränderung des Herzens in der Rekonvaleszenz aber war bisher noch nicht beobachtet worden [HERTZ (1)].

Augenschädigungen. Nach STOCKERN sollen die bekannten Entzündungserscheinungen des Auges durch Schwefelwasserstoff in der Regel beiderseits auftreten, meist ohne wesentliche Änderung der Empfindlichkeit der Hornhaut. Er empfiehlt, daß die Arbeitersamariter bei der ersten Behandlung von Augenschädigungen durch Schwefelwasserstoff nur mit physiologischer Kochsalzlösung spülen sollen, nicht mit Borwasser, um jede weitere Reizung der Hornhaut zu vermeiden. Aus dem gleichen Grunde sollte der Arzt nicht Novocain verwenden,

sondern zuerst eine 0,2%ige Diocainlösung und später eine Salbe aus Diocain, Adrenalin und Vaseline. Zur Nachbehandlung wird reines Vaseline oder reines Olivenöl ohne weitere medikamentöse Beimengung empfohlen.

Nach AVES soll Schwefelwasserstoff die Heilungstendenz von Hautwunden ungünstig beeinflussen.

Die bekannte Resorption von Schwefelwasserstoff durch die Haut in wässriger Lösung konnte FREUND neuerdings durch Versuche bestätigen. Er legte auf der Außenseite eines Kaninchenohres ein subcutanes bzw. intracutanes Wismutdepot an und ließ dann auf die Innenseite des Ohres gesättigtes Schwefelwasserstoffwasser einwirken; nach 2 Minuten zeigte Schwärzung des Wismuts die Resorption oder besser wohl das Eindringen des Schwefelwasserstoffes an. Analog wurden auch intracutane Wismutdepots beim Menschen geschwärzt.

Verhütung. Die neuesten Erfahrungen in deutschen Rübenzuckerfabriken zeigen, daß eine zweckmäßige Wasserwirtschaft die Bildung von Schwefelwasserstoff auch bei Wiederverwendung der Abwässer zu verhindern vermag. Neben Trennung und gesonderter Behandlung der einzelnen Abwasserarten soll sich nach GREVENMEYER die Chlorung als wirtschaftlichste und zweckmäßigste Maßnahme erwiesen haben.

Schwefeldioxyd.

Akute Vergiftung. **Nachwirkungen.** FLURY (1) hatte sich zu folgendem *Sonderfall* obergutachtlich zu äußern: Ein vorher gesunder Mann war seit einer bei einer Entwesung erlittenen akuten Schwefeldioxydvergiftung nicht mehr voll leistungsfähig; sein Zustand verschlimmerte sich dauernd und nach 3 Monaten stellte sich eine perniziöse Anämie ein mit Todesfolge nach 2 Jahren. Nach eingehender Würdigung aller Umstände war mit besonderer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Einatmung von Schwefeldioxyd die Krankheit, wenn nicht ausgelöst, so doch wesentlich verschlimmert hat und zum mindesten eine der Ursachen des Todes war.

Chronische Vergiftung. Nach statistischen Erhebungen an 100 Arbeitern äußerte sich die Wirkung des Schwefeldioxyds — abgesehen von den bekannten Symptomen, wie „Nasopharyngitis“, Änderungen im Geruchs- und Geschmacksinn — in erhöhter Empfindlichkeit gegenüber anderen Reizungen, ferner in öfterem Vorkommen von abnormer Harnacidität, leichterer Ermüdbarkeit, Kurzatmigkeit und abnormen Reflexen. Zwischen Häufigkeit und Stärke der Anfangssymptome und Häufigkeit und Stärke der Schwefeldioxydschädigung wurde kein Zusammenhang gefunden. Die Zahl der Erkältungen war etwa die gleiche wie in der Kontrollgruppe, die Dauer derselben aber länger (КЕНОЕ und Mitarbeiter).

Bestimmung. Zur Bestimmung kleinster Mengen von Schwefeldioxyd in der Luft empfehlen GRIFFIN und SKINNER, gemessene Raunteile Luft durch Wäscher oder Absorber mit sehr verdünnter (nur etwa 0,000 03-Normal-) Jod-Jodkaliumlösung, der etwas Stärke zugesetzt ist, zu leiten und den Jodüberschuß mit ebenfalls hochverdünnter (0,0010—0,0015-Normal-) Thioisulfatlösung zurückzutitrieren. Die Empfindlichkeit wird mit 0,02 Teilen Schwefeldioxyd in 1 Million Teilen Luft angegeben.

Noch wenig bekannt gegeben ist über die Wirkung von
Sulfurylchlorid (Schwefelsäurechlorid).

Formel. SO_2Cl_2 . **Mol.-Gew.** 135.

Darstellung. Durch längeres Erhitzen von Chlorsulfonsäure unter Druck; technisch durch Einwirkung von Schwefeldioxyd auf Chlor bei Gegenwart von Campher als Katalysator.

Eigenschaften. Flüssigkeit, farblos; Kp. $70-71^\circ$; D_{21} 1,66. Geruch äußerst stechend; raucht an der Luft. Wasser hydrolysiert unter starker Wärmeentwicklung zu Schwefelsäure und Chlorwasserstoff.

Vergiftungsmöglichkeiten. In der chemischen Technik. Im Kriege vorübergehend von russischer Seite als Gaskampfstoff verwendet.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Starker Reizstoff, wird auf den Schleimhäuten hydrolysiert. Nach CHLOPIN nur etwa $\frac{1}{6}$ so giftig als Chlor.

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. *Katze.* Viertelstündige Einatmung einer Konzentration von 0,16 mg/l entsprechend etwa 30 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft führte nach einigen Tagen zum Tode.

Mäuse sind viel widerstandsfähiger.

(Eigene unveröffentlichte Beobachtungen.)

2. Beim Menschen. Bisher ist nur ein Vergiftungsfall bekannt geworden: Einatmen der Dämpfe infolge Flaschenbruches führte zu schwerer Lungenschädigung mit Todesfolge binnen einer Woche. (NEITZEL.)

4. Stickstoffgruppe.

Stickstoff, N_2 , selbst ist reizlos und ungiftig, vermag aber die Atmung nicht zu unterhalten, so daß Erstickung durch Absperrung des Sauerstoffes eintritt.

Ammoniak, NH_3 , ist ein starker Reizstoff für die oberen Atemwege und für die Augen. Gegenüber dieser Reizwirkung tritt die Allgemeinwirkung auf das Nervensystem (Krampfgift) völlig zurück.

Ähnliches gilt auch für *Chlorstickstoff*, NCl_3 .

Stickstoffwasserstoffsäure, N_3H , ist ebenfalls ein starker Reizstoff und wahrscheinlich gleichzeitig auch ein Blutgift.

Von den Oxyden des Stickstoffes wirkt *Stickoxydul*, N_2O , lediglich als Stickgas durch Sperrung der Sauerstoffzufuhr, ohne zu reizen. In Mischung mit Sauerstoff wirkt es narkotisch.

Stickoxyd, NO , ist ein schweres Blutgift; es führt Oxyhämoglobin rasch in Methämoglobin über und bewirkt dadurch schnell eintretende zentrale Lähmungserscheinungen.

Stickdioxyd bzw. *Sticktetraoxyd*, NO_2 bzw. N_2O_4 , wirken dagegen vorwiegend als Reizstoffe, hauptsächlich für die Lungen. Das gleiche gilt auch für die Dämpfe der *Salpetersäure*, HNO_3 , und für *Nitrosylchlorid*, NOCl , das als das Chlorid der salpetrigen Säure anzusehen ist.

Vergiftungen durch reines Stickdioxyd kommen indes in der Praxis kaum vor; stets ist in den sog. *nitrosen Gasen* neben Stickdioxyd, Stickstofftetraoxyd, salpetriger Säure und Salpetersäure in Gas- und Nebelform auch Stickoxyd enthalten. Auf dieses letztere Gas sind mit größter Wahrscheinlichkeit die Wirkungen auf Gefäße und Blut, die Frühcyanose, die nervösen und cerebralen Symptome zurückzuführen. Der wechselnde Gehalt der nitrosen Gase an Stickoxyd gestattet auch eine zwanglose Deutung der verschiedenen Vergiftungs-

typen, die nach Einatmung von nitrosen Gasen beobachtet werden. In der Regel verlaufen die Vergiftungen nach Art einer Reizgasvergiftung vom Phosgencharakter. Daneben bestehen aber auch andere Typen, bei denen Blutveränderungen, Methämoglobinbildung und allgemeine Vergiftungserscheinungen im Vordergrund stehen, und allerlei Übergangsformen. (FL.-Z.)

Ammoniak.

Ammoniak kann mit Luft explosive Gemische geben, bei deren Verbrennung sich dann Stickstoff oder Stickoxyde bilden. BANIK berichtet eingehender über die verschiedenen Möglichkeiten zur Bildung solcher explosiver Gemische. In der Literatur sind nach SCHLIEPHAKE allerdings nur zwei einschlägige Fälle bekannt, bei denen Ammoniak aus schadhafte Kältemaschinen in größerer Menge auströmte und sich explosionsartig entzündete.

Vergiftungsmöglichkeiten. *Sonderfall.* Bei der Heißvulkanisation von Autoreifen wurde Hexamethylentetramin als Beschleuniger verwendet. Beim Einatmen des Wrasens der Heißvulkanisiertrömmeln bzw. beim Auftreffen desselben auf den Körper entstanden Hauterkrankungen, die, wie Kontrollproben ergaben, auf Ammoniak zurückzuführen waren, das sich im Organismus aus Hexamethylentetramin bildete. Immerhin handelt es sich hier um eine besondere Überempfindlichkeit; normale Kontrollpersonen blieben ohne Schädigung [BEYER und GERBIS (1)].

Flüssiges Ammoniak führte zu schwerer Verätzung der Haut der Hände. Im Anschluß daran entwickelte sich ein universelles Ekzem [BEYER und GERBIS (1)].

Nitrose Gase und Dämpfe.

Vergiftungsmöglichkeiten. Beim Schweißen mit dem elektrischen Lichtbogen wird die Luft zu nitrosen Gasen oxydiert. Infolge besonderer Umstände, insbesondere relativ kleiner Arbeitsräume, kam es dabei zu wiederholten leichteren Vergiftungen und schließlich zu tödlicher (ADLER-HERZMARK).

In ähnlicher Weise soll die Luft in der Nähe von Bogen- und Quecksilberlampen zersetzt werden; die Konzentration dabei soll hoch genug sein, um den Blutdruck des Menschen herabzusetzen. Geringere Mengen nitroser Gase finden sich auch in der Luft bei Föhn (KESTNER).

Auch bei unsachgemäßer Durchführung des sog. Elektro-Mehlbleichverfahrens mit nitrosylhaltigem Chlor, Stickoxyd oder auch Stickstofftrichlorid sind Vergiftungen möglich (Dr. F., Drägerhefte 1931. 2012).

Über die Bildung nitroser Gase bei Explosionen von Ammoniak-Luft-Gemischen s. bei Ammoniak.

Gewöhnung. Bemerkenswert ist die Feststellung von ZANGGER (5), daß Einatmung langsam ansteigender Konzentrationen zu einer Unempfindlichkeit gegenüber diesen steigenden Konzentrationen führen soll. Bisher war nur bekannt, daß Leute, die häufig niedrigen Konzentrationen von nitrosen Dämpfen ausgesetzt waren, rasch insofern eine Gewöhnung erwerben können, daß stärkere Reizwirkung durch Nitrose bei ihnen nicht mehr eintritt.

5. Phosphorgruppe.

Elementarer gelber Phosphor ist ein starkes Stoffwechsellgift.

Eine Wirkung auf den Stoffwechsel dürfte wohl auch bei *Phosphorwasserstoff*, PH_3 , im Vordergrund stehen, daneben ist auch eine Wirkung auf Nerven-

system und Blut vorhanden. Stärkere Konzentrationen wirken örtlich reizend auf die Atemwege.

Die *Chloride des Phosphors*, PCl_3 und PCl_5 , sind nur Reizstoffe für die oberen Atemwege. Bei *Phosphoroxychlorid*, POCl_3 , dem Chlorid der Phosphorsäure, $\text{PO}(\text{OH})_3$, sind die Reizwirkungen stärker und erstrecken sich auf die gesamten Atemwege. Die Wirkung erinnert qualitativ an die des Phosgens, ist aber wohl infolge der geringen Lipidlöslichkeit wesentlich schwächer.

Phosphoresquisulfid, P_4S_3 , in Staubform eingeatmet, besitzt nur eine verhältnismäßig geringe Reizwirkung. (FL.-Z.)

Phosphorwasserstoff.

Vergiftungsmöglichkeiten. Im Kriege kamen bei allen Seemächten Vergiftungen durch Phosphorwasserstoff in Untersee- und Torpedobooten dadurch zustande, daß beim schußfertigen Torpedo versehentlich die Phosphorcalcium enthaltende Leuchtspitze angerissen wurde und beim Bewässern des Rohres der entstehende Phosphorwasserstoff durch das Rohr zurückschlug [MUNTSCHE (1)].

Vgl. im übrigen das über Ferrosilicium bei Arsenwasserstoff Gesagte.

6. Arsengruppe.

Elementares Arsen, in Dampf- oder Staubform eingeatmet, wird rasch zu Arsenrioxyd oxydiert und wirkt als dieses.

Arsenwasserstoff, AsH_3 , ist ein starkes Blutgift, das Hämolyse und Methämoglobinbildung veranlaßt. Außerdem besitzt er auch noch eine Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Arsenrioxyd, As_2O_3 , ist ein Stoffwechsel- und Capillargift. Die örtlichen Reizwirkungen sind bei präformiertem Arsenrioxyd ungleich geringer als bei Arsenrioxyd, das sich erst innerhalb der Zellen aus anderen Arsenverbindungen bildet.

Beim *Arsenrichlorid*, AsCl_3 , das leicht hydrolytisch in Arsenrioxyd und Chlorwasserstoff zerfällt, stehen die Reizwirkungen im Vordergrund; sie erstrecken sich auf die gesamten Atemwege, namentlich auf die Lungen. Eine gleichzeitige resorptive Wirkung ist nicht ausgeschlossen.

Die *organischen Arsine* sind starke allgemeine Zellgifte; ihre Wirkung beruht vermutlich auf der intracellulären Abspaltung von Arsenrioxyd bzw. von Arsenitionen (Zelltod durch Arsenik!). Schon in allergeringsten Konzentrationen erzeugen viele von ihnen schwere Entzündungserscheinungen und Nekrose der betroffenen Gebiete. Ein weiteres Charakteristicum für die organischen Arsine ist ihre „Nachwirkung“: der ursprüngliche Reiz vertieft und verstärkt sich nach einiger Zeit noch wesentlich. Resorptive Wirkungen zeigen sich namentlich bei den leichter flüchtigen niederen aliphatischen Verbindungen; bei hochmolekularen Arsenverbindungen treten sie nur in Erscheinung, wenn relativ große Mengen eingeatmet oder wenn größere Hautbezirke geschädigt werden. Diese Wirkungen entsprechen durchaus dem bekannten Bild der Arsenvergiftung; sie treten indes hinter den Reizwirkungen der organischen Arsine zurück und spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Die Giftwirkung ist bei den aromatischen Arsenen durchgehends geringer als bei den aliphatischen. (FL.-Z.)

Arsen.

Formel. As. **Mol.-Gew.** 299,72.

Vorkommen. Gediegen als Scherbenkobalt, meist zusammen mit Silber-, Blei-, Nickel- und Kobalterzen.

Gewinnung. Durch Erhitzen von Arsenkies, $\text{Fe}_2\text{As}_2\text{S}_2$ oder Arsenikalkies, Fe_2As_3 , unter Luftabschluß.

Eigenschaften. Metallglänzend, weißgrau bis schwarz, blättrig-krystallinisch, sehr spröde. D_{15} 5,73. Verdampft, ohne vorher zu schmelzen, schon bei $449,5^\circ$. Dampf nach neueren Feststellungen farblos, nicht, wie früher angegeben, zitronengelb; Literegewicht 12,5. Geruch knoblauchartig. Bei Abkühlung des Dampfes entsteht neben grauem auch amorphes, schwarzes Arsen, das bei 360° wieder in die graue Modifikation übergeht. Wird der Dampf sehr schnell abgekühlt, so entsteht gelbes, reguläres Arsen, löslich in Schwefelkohlenstoff, aber sehr unbeständig. Arsen verbrennt an der Luft mit blaßblauer Flamme zu Arsen-trioxyd.

Vergiftungsmöglichkeiten. Durch Einatmung des Dampfes oder Staubes.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Allgemeines Zellgift. Die Wirkung beruht auf der leichten Oxydation zu Arsen-trioxyd.

Vergiftungserscheinungen. Über die Giftwirkung von elementarem Arsen bei Einatmung war bisher noch nichts bekannt. *Sonderfall:* Beim Zermahlen von zur Herstellung von Emaille bestimmten Antimontafeln (Gehalt 94% Sb, 0,01% Pb, 0,55% As) erkrankten 3 Arbeiter gleich zu Beginn der Arbeit: Reizhusten, Schmerzen und Beklemmungen in der Brust; weiter Kopfschmerz, Schwindel, Schwäche, Übelkeit, träge Reaktion der Pupillen auf Lichteinfall. Nach $\frac{1}{2}$ bis 6 Stunden: Erbrechen, Leibschmerzen, Diarrhöe. Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis 40° . Cyanose, Sinken des Blutdruckes; mäßige Leukocytose. Am Zahnfleisch der Vorderzähne feiner violetter Saum. Muskelschmerzen. In dem am Tage nach der Vergiftung entnommenen Harn fand sich kein Antimon, wohl aber in 2 Fällen Arsen: 6 bzw. 3 mg; im dritten Falle war auch Arsen nicht nachweisbar. Je nach der Menge des aufgenommenen Arsens traten die Erscheinungen seitens der Atem- und Verdauungsorgane stärker oder schwächer auf oder fehlten auch ganz. Neben der Einatmung des Staubes hat hier offenbar auch eine Aufnahme durch die Verdauungsorgane stattgefunden (GENKIN).

Arsenwasserstoff.

Vergiftungsmöglichkeiten. Nicht alle Ferrosiliciumsorten des Handels entwickeln bei Zutritt von Wasser giftige Gase (Arsen- und Phosphorwasserstoff). Bis zu einem Gehalt von 30—35% Silicium tritt eine Gasentwicklung nicht ein, sondern erst bei steigendem Siliciumgehalt. Am gefährlichsten sind Produkte mit etwa 50% Si. Bei einem Gehalt von über 70% Si dagegen wird das Material wieder so stabil, daß die Bildung giftiger Gase nicht mehr zu befürchten ist.

Ähnlich wie Ferrosilicium entwickelt auch Simanal, eine Legierung aus etwa 18—22% Silicium, 18—22% Mangan, 18—22% Aluminium und 30—33% Eisen, beim Hinzutritt von Feuchtigkeit Arsen- und Phosphorwasserstoff. Die gleichen Gefahren bestehen ganz allgemein für alle im elektrischen Ofen hergestellten Legierungen von Eisen und Silicium mit Mangan oder anderen Metallen.

Besonders groß ist die Gefahr der Bildung von Arsenwasserstoff bei der Gewinnung von Cadmium. Hierbei werden Rückstände von der Lithoponefabrikation durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure bis zur eben sauren Reaktion gelöst und das Cadmium dann mittels Zinkstaubes aus dem Filtrat gefällt. Bei gelegentlichem stärkerem Arsengehalt der Laugen oder stärkerem Säuregehalt kam es zu Arsenwasserstoffvergiftungen. Sie ließen sich vermeiden, als unter Umgestaltung des Prozesses das Arsen vor Zusatz des Zinkstaubes aus den Laugen ausgefällt wurde [TELEKY (2)]. Über ähnliche Vergiftungen bei der Cadmiumgewinnung berichtet auch KOCH.

Zu einer *Massenvergiftung durch Arsenwasserstoff* kam es in Wilhelmsburg Ende April 1931: Die sog. „Krätze“ von der Zinngewinnung, im wesentlichen bestehend aus einer Legierung von Zinn, Antimon, Arsen und Aluminium neben praktisch bedeutungslosen geringen Mengen von Blei, Eisen, Kupfer und Nickel, entwickelte beim Befeuchten mit Wasser, ja bereits unter dem Einfluß der Luftfeuchtigkeit Arsenwasserstoff, und zwar in der Kälte kaum, dagegen bei Temperaturen von etwa 30—70° in zunehmender Menge. NUCK und JAFFÉ nehmen an, daß es sich hierbei um eine Zersetzung von Aluminiumarsenid handelte, also um einen ähnlichen Prozeß wie bei Ferrosilicium. MODERSOHN dagegen glaubt, daß das Arsen in der Krätze in äußerst feiner, vielleicht kolloidaler Form vorhanden war und infolge dieser feinen Verteilung mit Wasser ohne weiteres Arsenwasserstoff lieferte. Durch Übersichten der Krätze mit Chlorkalk gelang es, das Entweichen von Arsenwasserstoff zu verhindern; der entstehende Arsenwasserstoff wurde durch den Chlorkalk alsbald zu Arsensäure oxydiert.

Sonderfall. In einem Laboratorium gelangten beim Lösen von arseniger Säure in Soda einige Tropfen versehentlich auf das Drahtnetz des Brennerstativs; die minimalen hierbei entwickelten Mengen Arsenwasserstoff genügten, um bei der Laborantin eine mehrwöchige Nierenentzündung hervorzurufen¹.

Die **Wirkung der akuten Arsenwasserstoffvergiftung auf das Blut** faßt KOGAN folgendermaßen zusammen:

Neben der sofortigen Vernichtung einer großen Menge von Erythrocyten schädigt der Arsenwasserstoff anscheinend auch den anderen Teil der Formelemente, indem er sie zu zeitigeren Zerfall, als normal vorbereitet; dies bedingt im Laufe der Zeit eine verstärkte Regeneration und einen hohen Index (über 1). Bei der akuten Vergiftung mit Arsenwasserstoff läßt sich im Serum Hämatin nachweisen. Dieses Hämatin bedingt auch den eigenartigen Stich des Ikterus (sonnenbrandähnlich, olivenfarbig, bronzefarbig usw.) und die braungelbe Farbe des Serums.

Vergiftungserscheinungen. In einem Falle von tödlicher Vergiftung trat auffallenderweise erst am 6. Tage nach der Giftaufnahme Hämaturie ein; die Harnausscheidung war bis zum Tode ungestört. Bemerkenswert war vor allem die enorme Hyperleukocytose, vermutlich infolge Reizes auf das Knochenmark (DIBBERN). Vgl. auch FÜHNER und PIETRUSKY.

Bei der oben erwähnten *Massenvergiftung* durch Arsenwasserstoff in einer Zinnhütte in Wilhelmsburg erkrankten insgesamt 13 Arbeiter, davon 9 schwer. Von sechs Schwererkrankten starben drei am zweiten Tage an innerer Erstickung und Gefäßtonusschwäche, ein vierter nach 8 Tagen an nicht

¹ Nach Südd. Ap.-Ztg 71, 325 (1931).

beeinflußbarer Anurie; das Vergiftungsbild wurde von der Blutgiftwirkung (Hämoglobinämie bzw. Methämoglobinämie) beherrscht. Zwei andere, ebenfalls schwererkrankte Patienten, bei denen keine Anurie aufgetreten war, konnten gerettet werden. Bei den fünf Leichterkranken war trotz Fehlens subjektiver Beschwerden ausnahmslos mikroskopisch Hämaturie feststellbar. *Therapie:* Nierendiathermie, Trinken von Buttermilch zur Anregung der Diurese; Campton, intraglutäale Blutinjektionen, Injektionen von Insulintraubenzucker. Als *Spätfolgen* traten in einem Falle Herzklopfen- und -stechen bei stärkerer Anstrengung und Appetitbeschwerden auf (LÖNING). *Sektionsbefund:* Bei drei Vergifteten fanden sich im Blut eigenartige, braunrote trockene Pfröpfe verschiedener Größe; das Blutserum war verwässert und durch gelöstes Hämoglobin intensiv rot gefärbt. Rostfarbene Transsudate in allen serösen Höhlen, namentlich in der Bauchhöhle; hierdurch feste Verstopfung namentlich von Nieren und Darmwand. Nieren diffus ödematös durchtränkt, verwaschene Zeichnung. Leberzellen gequollen. Herz und periphere Muskulatur sehr ausgedehnt streifig verfettet. In Milz, Nebennieren und vor allem in der Haut Blutfarbstoff und auch Blutungen, letztere auch im roten Knochenmark (BRACK, vgl. auch BERTRAM und FRETWURST).

Nachweis. Mit 5%iger Quecksilberchloridlösung getränktes Filtrierpapier färbt sich mit Arsenwasserstoff je nach Konzentration und Dauer der Einwirkung zitronengelb bis schwarz:

schwache Gelbfärbung = Spuren Arsen	}	auf 100 qcm Papier
zitronengelb = 0,0015 g As		
rötlichbraun = 0,003 g As		
schwarz = 0,01 g As		

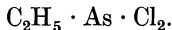
(NUCK und JAFFÉ.)

Arsentrioxyd.

Wirkung. Bei 80% der Freiburger Arsenarbeiter finden sich Ulcera und Perforationen in der Nasenscheidewand. Pneumonie infolge Inhalation des arsenhaltigen Staubes ist nicht selten, auch Lungenkrebs wurde beobachtet.

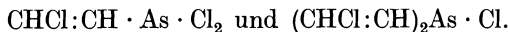
(SAUPE.)

Äthylarsindichlorid.



Die **Erträglichkeitsgrenze** bei 1 Minute langer Einatmung wird neuerdings zu 12 mg/cbm entsprechend 1,7 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft angegeben, das ist etwa doppelt so hoch wie bisher angenommen wurde (5—7 mg/cbm entsprechend 0,7—1,0 Teilen Dampf: 1 Million.) (Tabelle „Gasschutz und Luftschutz“, November 1932.)

Chlorvinylarsine (Lewisite).



BÜSCHER (2) hat die **Wirkung von flüssigem Lewisit auf die menschliche Haut** experimentell näher untersucht und fand sie ähnlich wie bei Äthylarsindichlorid, aber weit gutartiger als bei Dichlordiäthylsulfid: Sofort leichtes Brennen, allmählich zunehmend, nach 12—13 Stunden kleinere, nach 24 Stunden sehr große Blasen; fortschreitende Entzündung, Höhepunkt derselben oft schon am zweiten Tag. Gute Heilungstendenz: falls die Blasenhaut erhalten bleibt und

keine Sekundärinfektion eintritt, schon nach 14 Tagen verheilt, sonst spätestens nach $3\frac{1}{2}$ Wochen. Die resorptive percutane Giftigkeit von Lewisit hält BÜSCHER im Gegensatz zu VEDDER für nicht allzu groß. Lewisit kann ebensolche langwierige Entzündungen des Nagelbettes verursachen wie Äthylarsindichlorid [LUSTIG (2)].

Diphenylarsinsäure.

Formel. $(C_6H_5)_2As = O$. Mol.-Gew. 262.



Darstellung. Durch Einwirkung von Diazobenzolchlorid auf Phenylarsinoxyd und nachfolgendes Ansäuern.

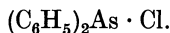
Eigenschaften. Krystalle.

Vergiftungsmöglichkeiten. Einatmen des Staubes.

Vergiftungserscheinungen. Nach etwa 3 Wochen langem Durchsieben der Säure allmählich zunehmende Rötung und Schwellung der Hände und Füße, des Penis und des Gesichtes, starke Reizung der sichtbaren Schleimhäute, Schlafsucht, grobschlägiges Zittern von Kopf, Armen, Beinen, Sprachstörungen, Herzschwäche. 3 Tage später Benommenheit, nach weiteren 5 Tagen ein an Encephalitis lethargica erinnernder Zustand. Allmähliches Abklingen der Erscheinungen; nach $\frac{1}{4}$ Jahr wiederhergestellt. Nachweis von Arsen in Harn und Stuhl war nur auf biologischem Wege möglich [HEGLER (2)].

Es muß allerdings dahingestellt bleiben, ob es sich im vorliegenden Falle um reine Diphenylarsinsäure handelte oder ob nicht Verunreinigungen mit anderen, dreiwertiges Arsen enthaltenden Präparaten bei der beobachteten Wirkung mit in Betracht kommen. Reines diphenylarsinsaures Natrium erwies sich nämlich nach unveröffentlichten Beobachtungen von FLURY bei Einatmung der feinverstäubten wässrigen Lösung im Tierversuche als praktisch reizlos.

Diphenylarsinchlorid.



Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. Neuere Untersuchungen von RICHTERS bestätigten die bereits bekannten Tatsachen und konnten sie in mancher Hinsicht ergänzen. Danach erzeugen kleinste Konzentrationen nicht die gleiche starke Reizwirkung an Augen, oberen Luftwegen und sensiblen peripherischen Nerven wie beim Menschen. Bei mittleren und hohen Konzentrationen ist die Reizwirkung dagegen auch beim Tiere recht erheblich. Allerdings treten die ersten wahrnehmbaren Erscheinungen erst nach einer Latenzperiode von einigen Minuten auf, sofort nur bei ganz hohen Konzentrationen. Die Reizerscheinungen nach kurzdauernder Einatmung pflegen spätestens nach 1—2 Stunden wieder zu verschwinden, ohne dauernde Schäden zu hinterlassen. Längere Einatmung hoher Konzentrationen kann dagegen zu schwerer Schädigung der oberen und auch der tieferen Atemwege führen.

Neu sind insbesondere die eingehenden Beobachtungen über die Wirkung auf das Pferd: starkes Augentränen, Krampfhusten, heftiger Speichelfluß, starke Nasensekretion, Atemnot, Schweißausbruch am ganzen Körper. Höhere Konzentrationen erzeugen oft hochgradige Entzündung der Augenbindehaut und mit Juckreiz verbundene ödematöse Schwellungen in der Umgebung von Maul und

Nase. Ganz hohe Konzentrationen können zu raschem Tode durch Kehlkopf-ödem führen.

Hund. Neben den typischen Reizerscheinungen fast regelmäßig gleich zu Anfang Würgen und Erbrechen.

Auch *resorptive Erscheinungen* seitens Magen, Darm und Nerven wurden gelegentlich beobachtet, namentlich beim Hund: ataktische Bewegungen; bei längerer Krankheitsdauer große Schwäche und starke Gewichtsverluste; übelriechender, oft blutiger Durchfall. Tod dann unter Umständen nach 2—3 Wochen.

2. Beim Menschen. *Erträglichkeitsgrenze* bei 1 Minute langer Einatmung 1—2 mg/cbm, je nach Teilchengröße der Schwebstoffe.

Das offizielle englische Manual of treatment of gas casualties gibt folgende Mindestwerte an für die

Wirkung von Diphenylarsinchlorid auf den Menschen.

Wirkung	Dauer der Einatmung	Konzentration	
		Originalangabe	Entsprechend etwa mg/l
Unschädlich	Beliebig lange	1:1000 Millionen	0,000 01
Unerträglich	2 Minuten	1:7,5 Millionen	0,001 4
	10 Minuten	1:75 Millionen	0,000 14
	2 Minuten	1:8000	13
Tödlich	10 Minuten	1:40000	2,6

Diese Zahlen entsprechen im allgemeinen den bereits bekannten. Zu bemerken ist dazu aber, daß bei Substanzen, die als Schwebstoffe im Raum verteilt sind, eine Konzentrationsangabe in Teilen in 1 Million Luft, wie bei Gasen und Dämpfen, nicht statthaft ist.

Behandlung. Wenn die Brustbeschwerden länger als 1—2 Stunden anhalten, Behandlung wie sonst bei Reizgasen: Ruhe, Sauerstoffatmung, Herzmittel, Aderlaß usw. Etwaige Magen- und Darmentzündungen symptomatisch behandeln.

Gegen Bindehautentzündungen: Auswaschen mit 0,25%iger Sodalösung, dann alkalische Salbe. Licht- und Windschutz:

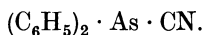
Hautreizungen nachdrücklich mit alkoholischem Ammoniak einreiben (20 Teile konzentrierter Ammoniak auf 1 Liter 96%igen Spiritus), dann 2mal halbstündlich mit Leinöl einreiben und mit Leinöl verbinden, eventuell auch mit Zink- oder Ichthyosalbe.

Gegen Hautjucken u. a. Percainalsalbe, gegen Anschwellung der Haut Atophan, Calcium lacticum oder Aspirin.

Ist festes Diphenylarsinchlorid auf die Haut gekommen, die betr. Stelle mit Chlorkalk abreiben, eventuell auch mit 3%iger Wasserstoffsuperoxydlösung oder alkoholischem Ammoniak.

Etwaige Blasen steril anstechen, Haut erhalten, Salbenverband. Wundflächen stets mit Wasserstoffsuperoxyd überrieseln. Gute Heilungstendenz. [BÜSCHER (2)].

Diphenylarsincyamid.



Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. *Pferd und Hund:* Analog wie das Chlorid (RICHTERS).

2. Beim Menschen. *Erträglichkeitsgrenze* bei 1 Minute langer Einatmung: 0,25—1 mg/cbm, je nach Teilchengröße der Schwebstoffe.

Mindestwerte nach dem offiziellen englischen Manual of gas casualties.

Wirkung	Dauer der Einatmung	Konzentration	
		Originalangabe ¹	Entsprechend etwa mg/l
Unschädlich	Beliebig lange	1:2500 Millionen	0,000 004
Unerträglich	2 Minuten	1:17 Millionen	0,000 6
	10 Minuten	1:170 Millionen	0,000 06
Tödlich	2 Minuten	1:16000	6,2
	10 Minuten	1:80000	1:25

Diphenylaminarsinchlorid (Adamsit).



Eigenschaften. *Sättigungskonzentration* der Luft bei 20°: 0,02 mg/cbm.

Die *Schwebstoffteilchen* bei Adamsit sind gröber als die von Diphenylarsinchlorid, kondensieren sich rascher und krystallisieren auch schneller als dieses. Sie werden deshalb leichter vom Schwebstofffilter zurückgehalten, als Diphenylarsinchlorid unter gleichen Bedingungen (REDLINGER).

Wirkung auf den Menschen. Das offizielle englische Manual of treatment of gas casualties gibt folgende, bisher unbekannte Mindestzahlen an:

Wirkung	Dauer der Einatmung	Konzentration	
		Originalangabe ¹	Entsprechend etwa mg/l
Unschädlich	Beliebig lange	1:1000 Millionen	0,000 01
Unerträglich	2 Minuten	1:7,5 Millionen	0,001 5
	10 Minuten	1:75 Millionen	0,000 15
Tödlich	2 Minuten	1:8000	13,62
	10 Minuten	1:40000	2,63

7. Antimongruppe.

Antimon erzeugt bei Einatmung als Dampf oder Staub örtlichen Reiz und besitzt daneben auch resorptive Giftwirkungen; diese letzteren sind möglicherweise auf gleichzeitige Aufnahme durch den Verdauungskanal zurückzuführen.

Antimonwasserstoff wirkt qualitativ im wesentlichen ähnlich wie Arsenwasserstoff als Stoffwechsel- und Blutgift.

Auch die *organischen Stibine* verhalten sich im allgemeinen analog wie die entsprechenden Arsine. (FL.-Z.)

8. Kohlenstoffgruppe (einfachste Verbindungen mit Sauerstoff).

Kohlenoxyd, CO, ist ein schweres Blutgift, das außerordentlich mannigfache Schädigungen im gesamten Organismus hervorrufen kann.

¹ Siehe das bei Diphenylarsinchlorid Gesagte.

Kohlendioxyd, CO_2 , wirkt durch Absperrung von Sauerstoff erstickend, außerdem narkotisch; es besitzt gleichzeitig schwache Reizwirkungen auf Haut und Schleimhäute.

Kohlenoxychlorid, *Phosgen*, COCl_2 , das Chlorid der Kohlensäure, hat eine ausgeprägte Reizwirkung auf die gesamten Atemwege, namentlich auf die Lungen; es vermag diese schon in sehr geringen Konzentrationen schwer zu schädigen.

Im übrigen fehlen den Kohlenstoffverbindungen im Gegensatz zu den Verbindungen anderer Nichtmetalle gemeinsame charakteristische Merkmale.

(FL.-Z.)

Kohlenoxyd.

Bisher unbekannt **Vergiftungsmöglichkeiten** sind die folgenden: In längere Zeit verschlossenen beschränkten Räumen, die mit Leinölfarbe gestrichen sind, kann der Ölanstrich Sauerstoff aus der Luft absorbieren und gleichzeitig können giftige Kohlenoxydkonzentrationen entstehen (bis 0,4%). Diese auffallende Beobachtung wurde im Anschluß an eine tödliche Vergiftung im Doppelboden eines Kriegsschiffes gemacht. Daß es sich dabei wirklich um Kohlenoxyd handelte, wurde chemisch und biologisch nachgewiesen und auch analytisch weiter verfolgt (DUDDING und Mitarbeiter, NEWINGTON).

Kohlenoxyd soll unter Umständen auch durch die Tätigkeit von Bakterien bei der geruchlosen Beseitigung von Abwässerschlämml entstehen können (HOFMANN).

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung. 1. Beim Tier. Mit Äther getötete *Meerschweinchen* sollen, wenn sie nach dem Tode mehrere Stunden in einer kohlenoxydreichen Atmosphäre gehalten werden, noch reichliche Mengen von Kohlenoxyd aufnehmen. Diese Beobachtung kann von Bedeutung für die gerichtliche Medizin sein (RAMSAY und EILMANN).

Bei experimentell mit Kohlenoxyd vergifteten *Katzen* sank der Gehalt des Blutes an Antikörpern (Testobjekt Typhusbacillen), wie dies ja auch bei anderen Vergiftungen stattfindet (DAWIDOWA).

Japanische Tanzmäuse sollen ganz besonders hochempfindlich gegen Kohlenoxyd sein (YANT und Mitarbeiter).

Hund: Schlafsucht, Unruhe, Heulen, Sehstörungen, starke Pupillenerweiterung, Verlust des Gehörs, Verlangsamung der Herzschläge, sowie Lähmungserscheinungen, die unter Umständen wochenlang anhalten (RICHTERS).

Pferd: Zunächst Schwindel, Taumeln, Betäubung, Bewußtlosigkeit, Schweißausbruch am ganzen Körper, sowie Lähmungserscheinungen, namentlich an den hinteren Extremitäten (RICHTERS).

2. Beim Menschen. Daß, wie bei chronischer, auch bei akuter Kohlenoxydvergiftung Vermehrung der Erythrocyten auftreten kann, ist bekannt. Nach LITZNER erfolgt sie aber wahrscheinlich nur, wenn ein besonders grundlegender Faktor individueller Art hinzutritt.

FARMER und CRITTENDEN fanden bei Stahlhüttenarbeitern unmittelbar nach Beendigung der 8stündigen täglichen Arbeitszeit eine durchschnittliche 6 bis 7%ige Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd; am nächsten Morgen betrug sie immer noch etwa 2%. Sie fassen diesen verhältnismäßig hohen Wert als Wirkung der regelmäßig wiederkehrenden Vergiftungen auf.

b) Chronische Vergiftung. Die Frage, ob es eine chronische Kohlenoxydvergiftung gibt oder nicht, ist noch immer lebhaft umstritten. Die Schwierigkeit liegt namentlich in der versicherungsrechtlichen Lage, weil, wie BEINTKER (1) mit Recht betont, der Nachweis einer chronischen Kohlenoxydvergiftung bisher noch nicht mit einer für die Rechtsprechung ausreichenden Sicherheit geführt werden kann und bei der Vielgestaltigkeit des Bildes der Kohlenoxydvergiftung und ihrer Folgen ganz besondere Vorsicht gegenüber etwaigen unberechtigten Ansprüchen geboten ist.

Immerhin sprechen verschiedene neuere Beobachtungen an Menschen und Tieren durchaus zugunsten einer chronischen Kohlenoxydvergiftung. Allerdings ist zu beachten, daß es sich dabei meist um Konzentrationen handelt, die weit oberhalb derjenigen liegen, die für eigentliche chronische Kohlenoxydvergiftungen in Frage kommen — das sind 0,001—0,01 Volum-%; die Erscheinungen nach länger fortgesetzter Einatmung von Konzentrationen von 0,1—0,25% dürfen vielleicht eher als Summation wiederholter akuter Vergiftungen bzw. als subakute Vergiftungen anzusehen sein.

1. Beim Tier. *Kaninchen* besitzen, wie bekannt, eine individuell sehr verschiedene Empfindlichkeit gegen Kohlenoxydvergiftung. In diesem Zusammenhang seien die neuerlichen Beobachtungen von BOEDICKER erwähnt, nach denen Kaninchen im Verlaufe mehrjähriger Versuche zunächst wiederholt 6stündige Einatmung einer Konzentration von 0,5% im allgemeinen überstanden und in der Folge die tägliche 1½stündige Einatmung einer Konzentration von 0,25%, ohne daß im übrigen Gewöhnung feststellbar war. Reservealkali und Cholesteringehalt des Blutes blieben dabei normal, dagegen ergab die Bestimmung von Neutralfett und namentlich von Serumphosphatid von der Norm deutlich abweichende Werte.

Bei analogen Versuchen fand REPLOH bei Kaninchen, die ½ bis 1 Jahr einer Konzentration von 0,25% Kohlenoxyd ausgesetzt waren, auf Störungen der innersekretorischen Drüsen zurückzuführende Stoffwechselveränderungen (wesentlich erhöhten Sauerstoffverbrauch, mäßig vermehrte Kohlendioxydausscheidung, verringerten Respirationsquotienten). Er glaubt daraufhin vorschlagen zu sollen, die Diagnose „chronische Kohlenoxydvergiftung“ beim Menschen durch entsprechende Stoffwechselversuche zu sichern und die Kranken im Sinne einer Beeinflussung der Drüsen zu behandeln. Demgegenüber scheint indes einstweilen noch Zurückhaltung geboten zu sein.

In ähnlicher Richtung bewegen sich die Ergebnisse der Tierversuche von PEISSACHOWITSCH. Er ließ im Verlauf von 2—3 Monaten mehrmals mehrere Minuten lang eine Konzentration von 2% Kohlenoxyd einatmen und glaubte danach erhöhte Kolloidbildung in der Schilddrüse gefunden zu haben.

BURESCH konnte bei Kaninchen, die wochenlang Konzentrationen von 0,07 bis 0,14% Kohlenoxyd einatmeten, deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens feststellen. Eine gewisse Gewöhnung schien mit der Zeit einzutreten, doch ließ sich ihr Grad bei der großen individuellen Verschiedenheit der Empfindlichkeit nicht ermitteln. *Mäuse* waren viel widerstandsfähiger als Kaninchen.

Bei *Hunden*, die 5—6 Wochen lang täglich 6 Stunden 0,02 Vol.-% Kohlenoxyd einatmen, fand MAY zunächst Anstieg der Erythrocytenzahlen, später nur noch erhöhten Hämoglobingehalt. Nach Aussetzen der Kohlenoxyd-

einatmung fiel der Hämoglobingehalt wieder allmählich, ein Absinken der Erythrocytenzahlen dagegen konnte in 3 Wochen langer Beobachtung noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Diese Verschiebungen im Blutbild sind an sich bereits bekannt.

2. Beim Menschen. SYMANSKI beschreibt eine Serienvergiftung, bei der dauernde Einatmung von 0,1—0,25% Kohlenoxyd bei sieben im selben Betriebe beschäftigten Personen in gleicher Weise die bekanntesten Erscheinungen hervorrief, wie sie bisher als typisch für chronische Kohlenoxydvergiftung angesehen wurden: Nervosität, Herzklopfen, Angst, Gefühl des Aussetzens des Herzens, allgemeine Müdigkeit, dauernde Kopfschmerzen, Unfähigkeit geistiger Konzentration, Schlafbedürfnis, Übelkeit und Appetitlosigkeit, in einzelnen Fällen auch quaddelartige Hauterscheinungen mit starkem Juckreiz, ebenso wiederholt auch Sehstörungen (Flimmern, Schleier u. dgl.). Das Blutbild zeigte in keinem Falle Polycythämie — eine solche wäre als Vermehrung der Abwehrmaßregeln des Organismus bzw. als Zeichen einer Gewöhnung an Kohlenoxyd zu deuten gewesen. Auf Grund dieser Erkrankungen und in kritischer Würdigung der bisherigen Ansichten dafür und dagegen hält SYMANSKI (und mit ihm v. DASSEL) eine chronische Kohlenoxydvergiftung endgültig für erwiesen. Der Mechanismus dieser Vergiftung sei noch nicht geklärt, doch scheine ihm die alte Ansicht von L. LEWIN zu Recht zu bestehen, wonach eine Summation der einzelnen an sich kleinen Blutverschlechterungen schließlich zu Schädigungen bzw. Auto-intoxikationen infolge ungenügender Ernährung der Gewebe und blutbildenden Organe führt.

In dieser Auffassung von LEWIN im Sinne einer funktionellen Kumulation dürfte tatsächlich wohl auch die beste Erklärung zu suchen sein, ganz gleichgültig, ob es sich um mehr subakute oder um im engeren Sinne chronische Vergiftungen durch Kohlenoxyd handelt.

Auch BENDER bejaht die Möglichkeit chronischer Kohlenoxyd- bzw. Leuchtgasschädigungen, obgleich diese als solche selten anerkannt würden.

ROSENTHAL andererseits hält es für möglich, daß die von SYMANSKI beobachteten Erscheinungen mindestens zum großen Teil psychogen (Rentenneurose!) bedingt sind, vielleicht auch durch Allergie gegen Kohlenoxyd-Methämoglobin.

Über die *Erscheinungen nach chronischer Kohlenoxydvergiftung im Haushalt* berichtet HOLM. Er nennt als Symptome „Blässe, blauumrandete Augen, mäßige oder gar keine Anämie, jedenfalls immer viel geringere Verminderung des Blutfarbstoffes, soweit sie überhaupt vorhanden war, als man nach der Gesichtsblassheit annehmen sollte, Kopfschmerz, gelegentlich auch Schwindel, mangelnden Appetit, manchmal Übelkeit, Schlafstörung, eine gewisse nervöse Gereiztheit, Gefühl der Abgeschlagenheit, allgemeine Schwäche, möglicherweise auch Verstopfung, die allerdings auch sonst bei Frauen häufig ist. Die Symptome sind aber recht wechselnd, häufig bestehen nur die am wenigsten charakteristischen: Blässe, Kopfschmerzen und Schwäche. Die Ursache dieser verhältnismäßig häufig vorkommenden Vergiftungen sieht HOLM in den undichten Gasherden, und zwar insbesondere in den nicht ganz dicht schließenden Schlauchverbindungen des Gasherdes zum festen Gasrohr; auch unvollkommen verbrennende Sparbrenner kommen in Betracht.

Behandlung. Im Vordergrund steht bekanntlich die Einatmung von Sauerstoff, am besten mit Zusatz von 5—6% Kohlendioxyd. MURPHY und DRINKER

glauben einen Zusatz von 7% Kohlendioxyd empfehlen zu sollen, und zwar auf Grund ihrer Versuche an kohlenoxydvergifteten Katzen. Hier war im Stadium der Asphyxie die Wirkung von 5—10%igen Kohlendioxyd-Sauerstoff-Gemischen nicht wesentlich verschieden; bei weiter vorgeschrittener Vergiftung indes wirkte ein Zusatz von 5% Kohlendioxyd nicht mehr, wohl aber ein solcher von 10%. Kurz vor dem Tode versagten beide. Zur Wiederbelebung beim Menschen wird daraufhin ein Zusatz wenn auch nicht von 10%, so doch von 7% Kohlendioxyd zum Sauerstoff empfohlen.

Die zuerst von KOZA vorgeschlagene Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in Kombination mit Sauerstoffinhalation wird von ENGEL entschieden abgelehnt.

Inwieweit die von VITA und SALMOIRAGHI festgestellte entgiftende Wirkung von kolloidalem Schwefel bei Kohlenoxydvergiftung praktische Bedeutung erlangen wird, bleibt abzuwarten. Sie gingen von folgenden Betrachtungen aus: Das Blutspektrum eines mit Kohlenoxyd beinahe tödlich vergifteten Meerschweinchens geht in der Erholungsperiode nicht, wie anzunehmen, vom Bilde des Kohlenoxydhämoglobins zu dem des Oxyhämoglobins über, zeigt vielmehr einige Zeit lang — und zwar bis zu 20 Stunden nach Wiedereintritt äußerlich normalen Zustandes des Versuchstieres — eine charakteristische Ähnlichkeit mit dem Spektrum von mit Kohlenoxysulfid behandeltem Blute. Das gleiche Spektrum gibt auch mit kolloidalem Schwefel behandeltes kohlenoxydhaltiges Blut. Es gelang, Meerschweinchen durch Injektion von 2 ccm einer wässrigen Anschüttelung von elektrolytisch gewonnenen kolloidalem Schwefel (8 mg) vor einer sonst tödlichen Kohlenoxydvergiftung zu schützen; auch die Entgiftungsperiode wurde bei den Tieren erheblich verkürzt. Die Methode versagte erst, wenn Kohlenoxyd dreimal so lange einwirkte, als unter normalen Verhältnissen zur Herbeiführung des Todes genügt haben wurde.

Neuerdings wurden von BROOKS auch intravenöse Injektionen von Methylenblau gegen Kohlenoxydvergiftung versucht. Ratten, die bis zum Eintritt der Bewußtlosigkeit vergiftet waren, erholten sich bei nachfolgender Methylenblaubehandlung rascher als die Kontrolltiere. Weitere Erprobung dieser Methode bleibt abzuwarten. Vgl. dazu Cyanwasserstoff.

Verhütung. Badezimmer mit *Gasbadeöfen* sollten auch bei einwandfrei arbeitendem Geräte mindestens 12 cbm groß sein bei 2,7 m Mindesthöhe. Anbringung des Badeofens in einem besonderen, entweder mit der Außenluft unmittelbar in Verbindung stehenden oder doch gut lüftbaren Raum ist erstrebenswert. Befindet sich aber der Badeofen im Badezimmer selbst, so muß unbedingt für genügende Ventilationsmöglichkeit gesorgt sein (SCHWARZ und Mitarbeiter).

MAYERS schlägt vor, *Garagenarbeiter* während der ersten Zeit ihrer Tätigkeit ärztlich zu überwachen, um Leute mit besonderer Empfindlichkeit gegen Kohlenoxyd ausschalten zu können, sofern diese nicht bei längerer Beobachtung eine Gewöhnung an Kohlenoxyd zeigen.

Bestimmung. Von neueren Methoden seien hier erwähnt:

1. Die Bestimmung durch Verbrennung mit Sauerstoff zu Kohlendioxyd unter Verwendung von auf Quarz niedergeschlagenem Kupferoxyd als Katalysator. Das Verfahren ermöglicht eine bis auf 0,002% genaue Bestimmung, erfordert aber eine immerhin komplizierte Apparatur (SCHMIDT).

2. BORINSKI und MURSCHEHAUSER beschreiben einen Apparat zur Schnellbestimmung von Kohlenoxyd nach dem Jodpentoxydverfahren. Sein Hauptmerkmal besteht darin, daß der Kohlenoxydgehalt aus dem bis zum Eintritt der Reaktion verbrauchten Luftvolumen ermittelt und diese Luftmenge automatisch gemessen wird. Der entsprechende Kohlenoxyd-gehalt wird aus einer Tabelle entnommen.

Die zu untersuchende Luft wird durch einen kleinen Kompressor mit justiertem Hubvolumen in ein elektrisch heizbares, mit auf Bimstein aufgetragenem Jodpentoxyd gefülltes Reaktionsrohr befördert. Die Anzahl der Kolbenhube wird durch ein Zählwerk registriert. Die aus dem Reaktionsrohr wieder austretende Luft passiert eine jodkaliumhaltige Stärkelösung, die mit einer bestimmten Menge Thiosulfat versetzt ist. Blaufärbung zeigt den Verbrauch des gesamten Thiosulfats durch das aus dem Jodpentoxyd vom Kohlenoxyd entbundene Jod an.

3. Ebenfalls auf dem Jodpentoxydverfahren beruht der zum Nachweis und gleichzeitig zur annähernd quantitativen Bestimmung des Kohlenoxyds bestimmte *Degea-Kohlenoxydanzeiger Nr. 205*. Hierbei wird die zu prüfende Luft durch ein Prüfröhrchen geblasen, das Jodpentoxyd in rauchender Schwefelsäure auf einem weißen Trägermaterial enthält. Bei Anwesenheit von Kohlenoxyd färbt sich die Prüfmassse mehr oder weniger tief blaugrün. Die Färbung wird mit einer Farbskala verglichen, die sich in einem Vergleichsröhrchen befindet (SMOLCZYK).

Vgl. im übrigen „Brenngase“.

Kohlendioxyd.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der neuerdings nicht seltenen Verwendung von fester Kohlensäure zu Kühlzwecken (sog. „Trockeneis“). (SCHÜTZ).

Die Ursachen von Gasausbrüchen in Steinkohlengruben wurden von RUFF untersucht. Danach kann Steinkohle erhebliche Mengen Kohlendioxyd aufnehmen bzw. unter Druck gelöst halten: 1 t Kohle bei 1 atü etwa 2—3,6 cbm Kohlendioxyd, bei 10 atü 8,5—22,5 cbm. Bei den Unglücksflözen in Neurode darf mit einem Mindestdruck von 2—3 atü gerechnet werden. Dieser Druck zermürbt allmählich das Flöz. Wird dann durch Sprengung oder Gebirgsschlag ein solches „Kohlensäurenest“ freigelegt, so entgast die in ihrer Struktur entsprechend gelockerte Kohle plötzlich und es kommt zu einem Kohlensäureausbruch.

Vergiftungserscheinungen. Akute Vergiftung beim Menschen. *Sonderfall:* In einem 12,2 cbm großem Badezimmer hatte sich aus 2,2 cbm verbranntem Gas binnen insgesamt 40 Minuten eine tödliche Konzentration Kohlendioxyd entwickelt. Das Zimmer war von einem „drückenden Nebel“ aus Kohlendioxyd und Wasserdampf erfüllt; die Flamme des Badeofens war nicht erloschen; immerhin aber hatte sich infolge ungenügenden Abzuges der Verbrennungsgase durch den Schornstein (starke Kälte) eine tödliche Konzentration des spezifisch schweren Kohlendioxyds über dem Fußboden des Badezimmers angereichert.

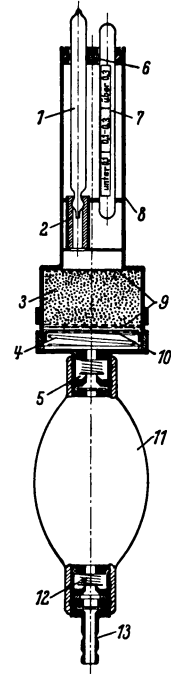


Abb. 5. Schnitt durch den Degea-Kohlenoxyd-Anzeiger. 1 Prüfröhrchen. 2 Untere Gummimuffe. 3 Aktive Kohle. 4 Spiralfeder. 5 und 12 Steuerventile. 6 Obere Gummimuffe. 7 Vergleichsröhrchen. 8 Halterohr. 9 Deckslebe. 10 Lochscheibe, 11 Gummiball. 13 Schlauchhülle zum Anschluß des Verlängerungsschlauches.

Daß nur Kohlendioxyd als Todesursache in Frage kam, ergab sich daraus, daß toxische Mengen Kohlenoxyd im Blut nicht nachweisbar waren [BRÜNING (2)].

Über die bekannte *örtliche Wirkung* verschiedener Konzentrationen von Kohlendioxyd auf den menschlichen Körper geben die DRÄGER-Vorträge neue zahlenmäßige Unterlagen: Bei Versuchen mit Atemschutzgerät, aber ohne Schutzbrille wurde beobachtet bei einem Kohlendioxydgehalt der umgebenden Luft von

20%: Wärmegefühl an zarteren Hautstellen (Taille, innere Armflächen, Hodensack).

40%: starkes Brennen in den Augen.

45%: Tränen der Augen.

50%: Tränen und Brennen der Augen unerträglich.

Nachwirkungen. Es ist bekannt, daß Herz- und Lungenkranke besonders empfindlich gegen Kohlensäure sind. PARADE (1) berichtet in diesem Sinne über einen Fall, bei dem sich bei einem älteren Arbeiter nach einer Kohlensäurevergiftung Herzvergrößerung, schwere Insuffizienz mit Vorhofflimmern und absolute Arrhythmie der Ventrikel einstellten. Die Kohlensäurevergiftung hatte hier eine bisher latente arteriosklerotisch bedingte Herzerkrankung akut verschlimmert.

PARADE erklärt die Kohlensäurewirkung auf das Herz mit einer Erregung des Vasomotorenzentrums, die ihrerseits eine zentral bedingten Gefäßverengung und Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Daneben wirken noch mit eine Erregung des Herzhemmungszentrums und eine unmittelbare Schädigung des Reizteilungssystems im Herzen.

Phosgen.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der vielfach verwendeten sog. chlorierenden Röstung von Erzen kann überschüssiges Chlor mit dem Kohlenoxyd des Rauches Phosgen bilden [ZANGGER (5)].

Phosgen kann auch aus Tetrachlorkohlenstoff und rauchender Schwefelsäure, unter Umständen auch aus Tetrachlorkohlenstoff und glühenden Metallen entstehen.

Vergiftungserscheinungen. I. Beim Tier. Die *Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tierarten gegen Phosgen* ist in absteigender Reihe die folgende: Huhn, Katze, Meerschweinchen, Hund, Schaf, Ziege, Pferd, Kaninchen, Taube (RICHTERS). Diese Reihe läßt sich noch ergänzen: Die Empfindlichkeit der Gans dürfte nach älteren Erfahrungen ungefähr die gleiche sein, wie die des Huhns, und Mäuse und Ratten sind etwa ebenso empfindlich wie Katzen.

Schafe, die bei der Hamburger Phosgenkatastrophe erkrankten, zeigten außer den Erscheinungen seitens der Atemorgane erhebliche Schwellung und Druckempfindlichkeit der stark herabhängenden Ohren, deren Epidermis stellenweise nekrotisch war. Daneben bestand eine hämorrhagische Gastroenteritis (BONTZ, CLAUSSEN).

Pferd: Bei der schweren Form zeigen sich schon innerhalb der ersten Stunde nach der Einwirkung Muskelzittern, kalter Schweiß, Angst und Unruhe, taumelnder Gang; weiter stellen sich ein Husten, Nasenausfluß, zum Teil blutig, beschleunigte und zunehmend angestrengte Atmung, steigende Pulszahl, schließlich Benommenheit. Bei der mittelschweren Form treten im allgemeinen

alle Symptome erst nach 6—12 Stunden und in milderer Gestalt auf; bei der leichten Form kommt es nach einer symptomlosen Latenzperiode später nur zu schwachen Störungen seitens der Atmungsorgane.

Die Empfindlichkeit des Pferdes gegen Phosgen ist im allgemeinen ebenso hoch wie die des Menschen, nur verlaufen beim Pferd die Vergiftungen nicht so oft tödlich (RICHTERS).

2. Beim Menschen. Eine sehr eindrucksvolle, auf eigene Beobachtungen gegründete Schilderung der Phosgenvergiftung beim Menschen gibt BÜSCHER (2). Auch er betont, daß für das Überstehen der Vergiftung Kraft und Güte des Herzens ausschlaggebend sei. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ist diagnostisch wertvoll: fallende Werte zeigen an, daß Resorption des Ödems beginnt, steigende, daß noch Plasma in die Lunge strömt. Spätestens vom 5. bis 7. Tage ab ist der Hämoglobingehalt wieder normal. Die Eindickung und erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes begünstigt die Entstehung von Thromben und Embolien. Gelegentlich wurden Sehstörungen infolge Netzhautblutungen beobachtet.

Nach H. MAYER lassen sich in fast 100% der Fälle kurze Zeit nach der Vergiftung, nicht aber später, relativ große Mengen Hämatin im Blute nachweisen, was auf die Einwirkung des aus Phosgen hydrolytisch abgespaltenen Chlorwasserstoffes zurückzuführen sein soll.

Nachkrankheiten. Bei 120 durch das Hamburger Phosgenunglück Geschädigten waren 3 Jahre später Befunde an den Atmungsorganen nur selten festzustellen, verhältnismäßig häufig dagegen solche am Nervensystem [HEGLER (2)].

Über das sog. Tödlichkeitsprodukt für Phosgen bestehen vielfach durchaus irrige Anschauungen insofern, als der von FLURY seinerzeit für die sehr empfindliche Katze ermittelte Minimalwert $c \cdot t = 450$ als absolut feststehender Tödlichkeitswert für Phosgen überhaupt betrachtet und auch auf den Menschen übertragen wird. FLURY und ZERNIK (2) wiesen demgegenüber darauf hin, daß der mittlere Tödlichkeitswert für Phosgen bei der Katze bei etwa 900 liegt. Für den Menschen ist ein Wert von 800—1500 anzunehmen.

Vgl. dazu im übrigen das im Abschnitt „Beurteilung und Bewertung von Schädigungen durch Gase“ Gesagte.

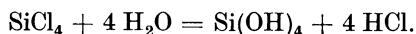
Verhütung. Bei Arbeitern, die in Phosgenbetrieben an gefährdeten Stellen arbeiteten, sah BÜSCHER gute Erfolge durch prophylaktische Darreichung von Kalk (4—6mal täglich Calc. chlorat. 0,1 g oder Calc. lact. 0,5 g). Er hatte den Eindruck, daß bei Arbeitern, die wochenlang regelmäßig Kalk zu sich genommen hatten, eine Phosgenvergiftung im allgemeinen leichter verlief, als bei anderen.

9. Siliciumverbindungen.

Siliciumchlorid, SiCl_4 , und *Siliciumfluorid*, SiF_4 , bilden mit Wasserdampf dichte Nebel. Die Giftigkeit derselben ist gering und entspricht im wesentlichen der verhältnismäßig niedrigen Konzentration des darin enthaltenen Chlor- bzw. Fluorwasserstoffes. (FL.-Z.)

Siliciumchlorid.

Die Zersetzung bzw. Nebelbildung an feuchter Luft verläuft theoretisch im Sinne der Gleichung



Bei gleichzeitiger Gegenwart von Ammoniak verstärkt sich die Deckkraft dieses Nebels auf das Fünffache, weil dann der Chlorwasserstoff, der bei einer bestimmten Konzentration den weiteren Verlauf der Reaktion im Sinne der Gleichung hemmt, neutralisiert wird und außerdem noch dichte Chlorammoniumnebel entstehen (U. MÜLLER).

10. Gruppe der Metalle.

Zinkgruppe.

Werden *Magnesium*, *Zink* oder *Cadmium* über ihren Siedepunkt erhitzt, so entweichen Dämpfe bzw. Nebel, die im wesentlichen die entsprechenden feinst verteilten Oxyde enthalten. Diese bewirken bei Einatmung Abtötung des Epithels der Luftwege oder der darauf befindlichen Mikroorganismen und demgemäß die Entstehung veränderter, nunmehr körperfremder Eiweißstoffe, deren Resorption unter dem Bilde eines infektiösen Katarrhs der Luftwege Fieber, sog. „Gießfieber“, erzeugt.

Der beim Erhitzen von *Cadmium* entstehende Dampf bzw. Nebel ruft außerdem eine charakteristische Reizung der Schleimhäute, insbesondere der Nasenschleimhaut hervor.

Daneben kann auch resorptive Vergiftung infolge Aufnahme der Schwebstoffe durch die Verdauungsorgane eintreten. (FL.-Z.)

Magnesium.

Magnesiumoxydhaltige Nebel werden je nach der höheren oder geringeren Konzentration in den Atemwegen weniger oder mehr zurückgehalten; bei einem Gehalt von 50—40 mg/cbm z. B. etwa zu 55% (DRINKER, THOMSON und FINN), bei weniger als 10 mg/cbm bis hinauf zu 100% (BROWN).

Zink.

Vergiftungserscheinungen. Dem Gießfieber ähnliche Erscheinungen traten bei Arbeitern auf, die mit Zinkoxyd gefüllte Säcke verluden (NETZEL). Es ist dies insofern interessant, als Gießfieber bisher nur nach Einatmung von höchst fein verteiltem kolloidalem Zinkoxyd beobachtet wurde. Im vorliegenden Falle handelt es sich aber um weit gröbere Staubpartikel.

ORATOR führt Säureverätzungen des Magens auf mit dem Speichel verschluckte „Zinkdämpfe“ zurück, die bei besonders Veranlagten im Magen Chlorzink bilden. Diese Deutung erscheint höchst unwahrscheinlich; derartig resorptive Erscheinungen setzen voraus, daß so verhältnismäßig hohe Mengen „Zinkdämpfe“ bzw. Zinkoxydnebel verschluckt würden, wie sie praktisch kaum in den Magen gelangen. Viel eher ist anzunehmen, daß es sich nicht um „Zinkdämpfe“ bzw. um Nebel von Zinkoxyd handelte, sondern um Nebel von Zinksalzlösungen, die zum Teil verschluckt wurden. Daß es hierbei mit der Zeit zu schweren Magenschädigungen kommen kann, ist bekannt.

Cadmium.

Vergiftungsmöglichkeiten. U. a. auch beim Metallspritzverfahren mit cadmiumhaltigen Material und beim Polieren von Silberwaren mit Cadmiumcarbonat (PRODAN).

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung: 1. Beim Tier. *Katzen:* Einatmung von *Cadmiumoxydrauch* oder -staub verschiedener Konzentration bewirkte sofort oder nach kurzer Zeit beschleunigte Atmung, längere Zeit anhaltenden vermehrtem Speichelfluß, Atemnot, Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Mittlere Konzentrationen führten zu Entzündung, Emphysem und Atelektase der Lunge, höhere zu Lungenödem mit nachfolgendem Tod. Leber und Nieren waren ebenfalls krankhaft verändert (insbesondere verfettet). Bei Einatmung des Staubes von *Cadmiumsulfid*, das weniger leicht löslich ist als Cadmiumoxyd, traten die Vergiftungserscheinungen erst nach 24—36 Stunden auf: Erbrechen, Durchfall, Speichelfluß, beschleunigte Atmung, Dyspnoe. Die Sektion ergab hier Schädigungen nur der Lunge (PRODAN).

2. Beim Menschen. Im Gegensatz zu früher wurden neuerdings wiederholt Erkrankungen nach Einatmung der Dämpfe von Cadmium bzw. von feinst verteiltem Cadmiumoxyd oder des Staubes anderer Cadmiumverbindungen beobachtet.

So beschreiben SCHWARZ und DECKERT eine leichte Vergiftung, vermutlich bedingt durch Aufnahme von Cadmiumdampf beim Spritzverfahren mit 0,12% Cadmium enthaltendem Zinkstaub. Es traten hauptsächlich Schleimhautreizungen (Nase und Magen) auf; die Reizung der Nasenschleimhaut scheint für Cadmium charakteristisch zu sein. Die Milde der Erkrankung steht wohl im Zusammenhang mit dem nur geringen Cadmiumgehalt des Zinkstaubes.

Einen weiteren Fall teilt WAHLE mit: beim Schmelzen einer Legierung von 70% Kupfer mit 30% Cadmium (reine Materialien) entwichen Dämpfe von typischem süßlichen Geruch, die alsbald Reizung von Nasen- und Rachenschleimhaut hervorriefen. In der Folge kam es zu Schmerzen in Kopf, Brust und Magen mit zum Teil blutigem Erbrechen; sie ließen nach einigen Stunden nach und klangen binnen 8 Tagen ab. Besondere Empfindlichkeit der Atemorgane lag vor, immerhin wurden die Erscheinungen, obwohl nur wenig Dampf aufgenommen worden war, weit unangenehmer empfunden als das dem Patienten bekannte Gießfieber.

In anderen Fällen, bei denen Knöpfe mittels Spritzpistole mit einer Legierung aus gleichen Teilen Cadmium und Zinn überzogen wurden, traten die typischen Erscheinungen des Zinkgießfiebers ein (ARNSTEIN).

Nach Einatmung des Staubes von Cadmiumcarbonat stellten sich ein erschwerte Atmung, Erbrechen, Diarrhöe, allgemeine Blässe, kalte Extremitäten, Koliken mit blutiger Diarrhöe, Blasenentemesmen. Hier hat offenbar gleichzeitig Resorption durch die Verdauungsorgane stattgefunden (PRODAN).

b) Chronische Vergiftung. Beobachtet wurden Gewichtsabnahme und Bronchitis; bei der Sektion fanden sich interstitielle Nephritis und Herzhypertrophie (PRODAN).

Zur **Verhütung** wird eine besonders stark ziehende Absaugvorrichtung beschrieben (WAHLE).

Kupfer.

Vergiftungsmöglichkeiten. Nach PEDLEY und WARD sind manche bisher als „Messing-, Bronze- und Kupfervergiftungen“ angesehene Erkrankungen in Wirklichkeit durch den Bleigehalt jener Metalle bedingte Bleivergiftungen. Vgl. Blei.

Vergiftungserscheinungen. REMY und ZIMMERMANN bestäubten Kaninchen in häufiger Wiederholung mit metallischem Kupfer, so daß die Tiere gezwungen waren, den *Kupferstaub* einzusatmen. Sie fanden in verschiedenen Organen erheblich gesteigerten Kupfergehalt, im übrigen aber keinerlei toxische Erscheinungen oder pathologische Veränderungen. Sie nehmen daraufhin an, daß Reizerscheinungen bei Kupferarbeitern auf mechanische, nicht toxische Staubreizungen zurückzuführen seien. In dieser Verallgemeinerung dürfte indes diese Ansicht wohl kaum zutreffen.

KRÖNER berichtet über eine Reihe leichter Vergiftungen durch Einatmung einer sehr fein verstäubten *Lösung von Kupferhydroxyd in Ammoniak*, die in einem Laboratorium mit Druckluftinjektoren bei etwa 3 atü verspritzt wurde. Gehalt der Lösung an Kupfer 0,06—0,1%, an Ammoniak 0,1—0,2%. Es stellten sich nach kurzer Zeit Atembeschwerden ein, Druck auf der Brust und metallischer Geschmack im Munde; diese Erscheinungen verschwanden nach kurzem Aufenthalt in frischer Luft. In einem Falle kam es zu stärkerer Vergiftung; es traten nach mehreren Stunden auch noch Kopfschmerz, Übelkeit und Brechreiz auf, die etwa eine Woche anhielten; Appetitlosigkeit und metallischer Geschmack im Munde bestand noch längere Zeit. Eine Resorption durch die Verdauungswege ist hier zweifellos; KRÖNER nimmt jedoch an, daß die Hauptmenge des Kupfers durch die Atemwege aufgenommen wurde und hält die gleichzeitige Einatmung von Ammoniak für bedeutungslos. Immerhin wäre auch an eine besondere Wirkung der komplexen Kupfer-Ammoniakverbindung zu denken.

Quecksilbergruppe.

Akute Vergiftung durch Einatmung größerer Mengen von *Quecksilberdampf* wirkt vornehmlich auf den Verdauungskanal und die Nieren; bei chronischer Vergiftung steht die Wirkung auf das Zentralnervensystem im Vordergrund.

Die für chronische Quecksilbervergiftung charakteristischen Symptome werden durch die Dämpfe von *Alkylquecksilberverbindungen*, wie $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Hg}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, bereits akut ausgelöst.

Bei Herstellung und Verarbeitung von *Knallquecksilber*, $(\text{C}=\text{NO})_2\text{Hg}$, entstehen außer Quecksilberdampf giftige Gase und Dämpfe sehr verschiedener Art, u. a. Salpetersäureester, nitrose Gase, Cyanwasserstoff, Nitrile, Cyansäure und flüchtige organische Quecksilberverbindungen. Je nach dem Vorwiegen des einen oder anderen Stoffes können auch die Vergiftungssymptome sehr verschieden sein. (FL.-Z.)

Vergiftungsmöglichkeiten. Eine eingehende Zusammenstellung der verschiedenen Ursachen von gewerblicher Quecksilbervergiftung in den letzten Jahrzehnten gibt ZANGGER (1). Als „derzeitige Zentren der Vergiftungen“ bezeichnet er die periodischen Reparaturen an Gasregulatoren für Luft- und Dampfzufuhr bei Dampf- und Heizquellen und die Verwendung von Quecksilber in der Vakuumapparatentechnik aller Formen, sowie als Katalysator, namentlich bei der Acetylsynthese.

Arbeiter in Hutfabriken sind auch dann noch Quecksilberdämpfen ausgesetzt, wenn das betreffende Haar schon vor Jahren mit Quecksilber gebeizt wurde (LANGELEZ).

Nach ALLODI kommen bei Quecksilber-Minenarbeitern außer den Quecksilberdämpfen noch Schwefelwasserstoff, Kohlendioxyd, Alkohol und andere

Faktoren, wie Wärme, Lüftung, Licht in Betracht. In diesem Sinne wird ein neuer Apparat „Salvator“ zum Studium der biologischen Wirkungen der Quecksilberdämpfe beschrieben, über dessen Einzelheiten auf die Originalarbeit verwiesen werden muß.

Noch wenig bekannt ist, daß das Personal von Schießbuden wegen der vielfachen Explosionen von knallquecksilberhaltiger Zündmasse der Gefahr von Quecksilbervergiftungen ausgesetzt ist (GARCIN, CHRISTOPHE, BOCAGE und HELION).

Theorie der Wirkung. Durch Inhalation von Quecksilberdampf konnten beim Kaninchen schon nach 10 Minuten langer Einwirkung Vergiftungen am Nervensystem erzeugt werden unter Absorption nachweisbarer Quecksilbermengen. Das Quecksilber fand sich hauptsächlich in den peripheren Nerven, in geringerer Menge auch im Zentralnervensystem (IHARA).

Nach BIONDI ruft Quecksilber bei chronischer Einwirkung zunächst reversible Veränderungen im Zentralnervensystem hervor, ähnlich wie die Hypnotica. Um das Krankheitsbild dauernd zu erhalten, ist bis zu einer gewissen Grenze fast ständig wiederholte Aufnahme des Giftes nötig. Wird die zur Erzeugung des Vergiftungsbildes erforderliche Giftmenge nicht mehr zugeführt, so verringern sich die Vergiftungssymptome oder hören ganz auf.

Die bekannten *Blutveränderungen* bei chronischer Quecksilbervergiftung wurden von DUNAJSKY und PEISSACHOWITSCH eingehend untersucht und die Ergebnisse wie folgt zusammengefaßt:

Die Blutveränderungen der Arbeiter von Quecksilberbetrieben betreffen in der Hauptsache das weiße Blutbild; das rote Blutbild leidet nur wenig. Charakteristische Erscheinungen sind Lymphocytose und Reizung des Knochenmarkes. Die Blutveränderungen sind an und für sich nicht spezifisch, immerhin aber ein Symptom der Schädigung durch Quecksilber; sie finden sich hauptsächlich bei Arbeitern, welche erst eine geringe Arbeitszeit hinter sich haben.

Die *Aufnahme* von Quecksilberdampf soll auch *durch die Haut* möglich sein (SIEBERT).

Ausscheidung. HOLTZMANN hat das Verhalten von Quecksilber im Körper an Meerschweinchen experimentell untersucht, die er 6 mg Hg/cbm (entsprechend etwa 0,7 Teilen Dampf in 1 Million) enthaltende Luft verschieden lange Zeit atmen ließ. Nur bei akutester Einwirkung erfolgte der Tod unter den Erscheinungen einer starken nekrotisch-hämorrhagischen Colitis. Die Beobachtungen decken sich im übrigen mit den bereits bekannten. Zunächst fanden sich hohe Quecksilberwerte in den Lungen. Später erwies sich als Hauptspeicherungs- und Ausscheidungsorgan die Niere; in den übrigen Organen ließ sich nur verhältnismäßig wenig Quecksilber nachweisen, und zwar in individuell verschiedenen Mengen; auffallend gering war der Gehalt in der Leber (Widerspruch zu der älteren Annahme von HENDERSON und HAGGARD, wonach auch die Leber ein Hauptspeicherorgan für Quecksilber sei).

Nach BORINSKI findet sich Quecksilber übrigens bis zu 10 γ in den normalen Tagesausscheidungen. Diese Menge entstammt der Nahrung und ist nicht pathologisch.

ZANGGER weist auf die bekannte Tatsache hin, daß die Krankheitssymptome bei Quecksilbervergiftung keineswegs den ausgeschiedenen Quecksilbermengen parallel gehen. Negativer Befund kann bei Nierenkranken eintreten; insbesondere

auch bei schwer anämischen Kranken (Retention). Negative Befunde sind deshalb nur dann beweisend dafür, daß keine Quecksilberaufnahme stattgefunden hat, wenn auch bei wiederholten Untersuchungen mit den modernen Methoden kein Quecksilber gefunden wird.

Als **Folgen akuter und namentlich subakuter Vergiftungen** durch Quecksilberdampf nennt REISELMAN u. a. Störung der sekretorischen Magentätigkeit, Hypersalivation und Hyperhidrosis, Anämie und Cyanose der Extremitäten, häufiges Urinieren, Brady- bzw. Tachykardie.

Chronische Vergiftung. a) Beim Tier. *Kaninchen*, die 1—4 Monate lang der Einwirkung von Quecksilberdämpfen ausgesetzt worden waren, zeigten als äußerlich wahrnehmbare Symptome allgemeine Schwäche, Speichelfluß, Zittern, zum Teil erfolgte spontan der Tod; pathologisch-anatomisch ergab sich das Bild einer schweren toxischen Encephalopathie; Schädigungen der Hirngefäße ließen darauf schließen, daß neben der primären noch eine sekundäre Erkrankung des Nervengewebes erfolgte (KULKOW und Mitarbeiter).

b) Beim Menschen. KOIRANSKY und BENEDICTOWA fanden bei Quecksilberarbeitern in rund 50% der Fälle Streckerschwäche, insbesondere an der arbeitenden Hand, das ist drei- bis viermal öfter als bei nicht mit Quecksilber arbeitenden Personen. Die Erscheinungen waren an Stärke den bei Bleiarbeitern beobachteten gleich. Sie können schon in den ersten Monaten des Arbeitens mit Quecksilber auftreten. Lange Arbeitsdauer wirkt begünstigend. Streckerschwäche kann auch unabhängig von den sonstigen Symptomen der Quecksilbervergiftung auftreten.

Erscheinungen einer Läsion des Nervensystems infolge chronischer Vergiftung sind durchschnittlich nach drei Monate langer Tätigkeit in quecksilberhaltiger Luft nachweisbar (WEGER).

Zur Frage der angeblichen *Quecksilbervergiftungen durch Zahnamalgamfüllungen* hat nunmehr auch das Reichsgesundheitsamt Stellung genommen. Es gibt bekannt, daß auf Grund der angestellten Untersuchungen Gold-, Silber- und Kupferamalgamplomben völlig unschädlich sind¹. Dies hatte FLURY bekanntlich schon 1926 gegenüber den Behauptungen von STOCK festgestellt.

Giftige Konzentrationen von Quecksilberdampf. Daß man bei Angabe, welche Konzentrationen Quecksilberdampf in der Atemluft giftig wirken können, eine gewisse Vorsicht beobachten muß, zeigen die nachstehenden Ausführungen: Nach den bisherigen Angaben soll bereits eine Konzentration von nur 0,7 mg Quecksilberdampf im Kubikmeter bei täglich 3—5stündiger Einatmung binnen 2—3 Monaten zu chronischer Vergiftung führen. Demgegenüber teilt ZANGGER folgendes mit: In zahnärztlichen Arbeitsstätten fanden sich im Kubikmeter Luft 0,0277—1,120 mg Hg. Der Harn der in diesen Räumen tätigen Personen enthielt 0—0,078 mg Hg/l. Im Raume eines Feuervergolders wurden 9,005 mg Hg/cbm gefunden, in der Atmungsluft des Betreffenden 1,05 mg Hg/cbm, im Harn 0,105 mg Hg/l. Sämtliche untersuchte Personen aber zeigten keine oder höchstens nur andeutungsweise subjektive Symptome einer Quecksilbervergiftung.

In gleichem Sinne hält HOLTZMANN die Annahme von TELEKY, daß tägliche Aufnahme von 40 γ Quecksilber schon schädlich sei, für unwahrscheinlich.

¹ Ref. Pharm. Ztg. 77, 25 (1932).

Vorbeugung. Als beste Prophylaxe empfiehlt ZANGGER Wechsel der Arbeit, entweder nach 2 Monaten oder sobald bei der periodischen Untersuchung bedeutendere Quecksilbermengen im Urin gefunden wurden.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Schutzmaßnahmen geht aus folgenden Feststellungen hervor: In einem Raum, der 0,215 mg Hg/cbm enthielt, fiel der Quecksilbergehalt der Luft nach Reinigung von Wänden und Böden mit Schwefelwasserstoffwasser zunächst auf 0,164 mg/cbm. Nach Inbetriebsetzung einer Ventilationsanlage, Neuanstrich von Wänden und Decke mit weißer Emailfarbe und Imprägnierung der Holzriemenbögen mit Asphaltemulsion aber war kein Quecksilber mehr in der Luft nachweisbar (ZANGGER).

Nachweis und Bestimmung. MOLDAWSKIJ hat die colorimetrische Methode von STOCK kritisch nachgeprüft und eine Verbesserung vorgeschlagen. Er beschreibt weiter eine Methode zur Absorption der in der Luft vorhandenen Quecksilberdämpfe durch Einwirkung von Bromdampf und nachfolgende Absorption durch Wasser. Wegen Einzelheiten muß auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Nachweis im Harn. ZANGGER empfiehlt folgende Methode: 400 ccm Harn werden mit 100 ccm konzentrierter Salpetersäure auf etwa 100—150 ccm eingengt und dann mit Wasser auf 300—400 ccm verdünnt. Die so erhaltene Lösung wird während 8—12 Stunden der Elektrolyse unterworfen. Als Kathode dient ein dünnmaschiges Kupferdrahtnetz, als Anode ein Platinblech. Die Stromstärke soll 1—2 Ampere betragen. Nach Beendigung der Elektrolyse entfernt man das Kupferdrahtnetz aus dem Bade, spült es zunächst mit Wasser, dann mit absolutem Alkohol und schließlich mit Äther ab, rollt es zusammen und bringt das Kupferröllchen in ein einseitig zugeschmolzenes Glasröhrchen. Dieses soll etwa 10 cm lang sein und 10 mm lichte Weite aufweisen. Hierauf wird das Röhrchen am offenen Rande zu einer Capillare ausgezogen und das Kupferdrahtnetz in der Flamme zunächst schwach, zum Schlusse stark erhitzt. Danach wird das auf dem Kupferdrahtnetz niedergeschlagene Quecksilber wegsублиmiert; es schlägt sich am kalten Röhrchenteil nieder. Um das Quecksilber sichtbar zu machen, führt man es in rotes Quecksilberjodid über. Zu diesem Zwecke wird der der Capillare entgegengesetzte Teil des Röhrchens abgebrochen und das Röhrchen hierauf in ein mit Joddämpfen gefülltes Reagensglas eingetaucht. Das Quecksilber wird nun als mehr oder weniger deutlich sichtbarer roter Anflug bemerkbar. Sollte sich bei der angegebenen Operation etwas Jod im Röhrchen angesetzt haben, so ist es empfehlenswert, mit der Beurteilung 1—2 Stunden zu warten, nach welcher Zeit das Jod verdunstet ist und nur die gefärbte Zone von Quecksilberjodid übrig bleibt.

Zur Beurteilung der Stärke der Quecksilbervergiftung ist folgende Skala eingeführt worden:

- „stark positiv“ entsprechend 0,5—1,0 mg Quecksilber in 400 ccm Urin,
- „positiv“ entsprechend etwa 0,25—0,5 mg Quecksilber in 400 ccm Urin,
- „Spuren“ entsprechend weniger als 0,25 mg Quecksilber in 400 ccm Urin.

Vgl. im übrigen die neu erschienene Schrift: „Das Quecksilber, seine Gewinnung, technische Verwendung und Giftwirkung mit eingehender Darstellung der gewerblichen Quecksilbervergiftung nebst Therapie und Prophylaxe“ von Dr. E. BAADER, Dozent an der Universität Berlin, Chefarzt der Abteilung für Gewerbekrankheiten am Kaiserin Augusta-Viktoria-Krankenhaus und Dr. E. HOLSTEIN, Gewerbemedizinalrat in Frankfurt a. Oder (Verlag R. Schoetz, Berlin).

Zinnverbindungen.

Zinnwasserstoff und die entsprechenden *Alkylzinnverbindungen* sind Nervengifte von erheblicher Stärke. *Zinntetrachlorid* dagegen ist verhältnismäßig harmlos; die Stärke seiner Wirkung als Nebelstoff entspricht im wesentlichen

der verhältnismäßig niedrigen Konzentration Chlorwasserstoff, die in diesen Nebeln enthalten ist. (FL.-Z.)

Blei.

Blei ist, wie alle Schwermetalle, ein Protoplasmagift. Angriffspunkte im Körper sind vor allem die geformten Bestandteile des Blutes, das Knochenmark und das Nervensystem. Dabei kommt es zur Bildung von Bleidepots. Die Wirkung ist eine lang dauernde und kumulative. (FL.-Z.)

Vergiftungsmöglichkeiten. PEDLEY und WARD fanden in der Luft von Bronze- und Messinggießereien bis 0,85 mg Bleistaub im Kubikmeter. Sie glauben deshalb, daß bei den bisher als Messing-, Bronze- und Kupfervergiftungen angesehenen Erkrankungen das Blei ein wesentlicher Faktor sei.

Allgemeine Giftwirkung. Bemerkenswerte Untersuchungen über die *Aufnahme des Bleies im Organismus* hat WEYRAUCH angestellt. Die Resorption von eingeatmetem Bleiweiß erfolgt bekanntlich zum größeren Teil nicht durch die Atmungsorgane, sondern nach Verschlucken durch den Magen-Darm-Kanal. Daneben wird das inhalede Blei nicht nur von der Lunge, sondern auch von den oberen Luftwegen unmittelbar resorbiert. Ein Teil des in die Luftwege geratenen Bleies aber gelangt durch die Flimmerepithelien bzw. durch Hustenstöße wieder in die Mundhöhle und wird noch nachträglich verschluckt. Inhalationsversuche bei Kaninchen mit und ohne Unterbindung der Speiseröhre zeigten nun, daß weit mehr Blei resorbiert wird, wenn gleichzeitig die Möglichkeit des Verschluckens besteht.

Da Blei größtenteils im Knochenmark gespeichert wird, kann es von dort aus zu pathologischen Veränderungen der Knochen führen. Bei einem tödlich verlaufenen Fall von Bleivergiftung wurde bei der Autopsie u. a. Ostitis fibrosa festgestellt. Daraufhin an Kaninchen angestellte Versuche ergaben, daß nach chronischer Bleizufuhr Knochenerkrankungen vom Bilde der progressiven Atrophie ASKANAZY und manchmal der Ostitis fibrosa auftraten, zuerst und am meisten an den Kiefern, dann an den langen Röhrenknochen. Stets bestand Atrophie der Kieferalveolaren. Die Ausschwemmung des Bleies aus den Knochen erfolgte unter den Erscheinungen der Osteoklasie. Gleichzeitig bestand Vergrößerung der als Blutfilter fungierenden Parathyreoidea (RUTISHAUSER).

Nach SPERANSKY und SKLIANSKAJA sind die Veränderungen im Knochenmark bei Bleivergiftung um so ausgeprägter, je schleichender die Vergiftung verläuft; bei ganz schweren Vergiftungen können sie andererseits gering sein.

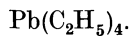
Behandlung. Speicherung und Wiederausschwemmung des Bleies im Organismus stehen in gewissem Zusammenhang mit dem Kalkstoffwechsel. Kalkspeichernde Bedingungen begünstigen auch die Speicherung des Bleies in den Knochen. Deshalb wird auch in den ersten Wochen der Erkrankung medikamentöse Kalkdarreichung zur Bindung des den Körper durchströmenden Bleies empfohlen. Zur Wiederentfernung des Bleies aus den so entstandenen Depots soll dann aber später eine decalcinierende Diät gegeben werden: keine Milch, Eier, dagegen Fleisch, Leber, Kartoffeln, Reis usw., medikamentös täglich 20—40 g Natrium bicarbonicum, ferner Phosphorsäure, Jodnatrium oder Chlorammonium [AUB, FAIRHILL, MINOT und REZNIKOFF nach TELEKY (1)].

Verhütung. Eine neuere Verordnung des Reichsarbeitsministers zum Schutze gegen Bleivergiftung bei Anstreicherarbeiten vom 27. Mai 1930 (Reichsgesund-

heftsbl. 5, Nr. 28, 550) gilt für Betriebe, in denen Maler-, Anstreicher-, Tüncher-, Weißbinder- und Lackiererarbeiten ausgeführt werden, unter Verwendung bleihaltiger Stoffe, die mindestens 2% metallisches Blei enthalten.

Sie gibt Anweisung für Innenanstriche, Zubereitung und Aufbewahrung der Farbstoffe, Entfernung von Anstrichen, Spritzverfahren. Arbeiter unter 18 Jahren und weibliche Arbeiter dürfen mit bleihaltigen Stoffen nicht beschäftigt werden, ausgenommen sind Malergesellen und Lehrlinge, die das 16. Lebensjahr vollendet haben. Die Arbeiter müssen durch den Arbeitgeber über die gesundheitsgefährlichen Wirkungen des Bleies und notwendige Schutzmaßnahmen belehrt werden. Weitere Abschnitte regeln das Verhalten der Arbeiter und die Arbeitskleidung. Die Arbeiter müssen vor Eintritt in den Betrieb und laufend halbjährlich ärztlich untersucht und es muß hierüber ein Gesundheitsbuch geführt werden, in das auch alle Erkrankungen einzutragen sind¹.

Tetraäthylblei.



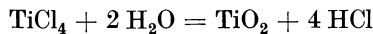
Starkes Gift mit akuter Nerven- und chronischer Bleiwirkung. Auch percutan wirksam. (FL.-Z.)

KEHOE und THAMANN stellten erneut fest, daß Tetraäthylblei giftig ist und auch von der Haut resorbiert wird. In der Haut wie im Gewebe überhaupt zerfällt die Verbindung zum größten Teil. Im Blute kreist nur wenig Tetraäthylblei.

Bei Benzin mit einem Gehalt nur bis 1⁰/₁₀₀ Tetraäthylblei war allerdings weder percutane Resorption noch Vergiftung nachweisbar.

Titanchlorid.

Bildet mit Wasserdampf sehr dichte Nebel:



und wird deshalb zu Erzeugung künstlicher Nebel benutzt.

Die Giftigkeit dieser Nebel ist aber verhältnismäßig gering und entspricht etwa ihrem verhältnismäßig geringen Gehalt an Chlorwasserstoff.

(FL.-Z.)

Vanadiumpentoxyd.

Einatmung des Staubes bewirkt Schädigung der Atmungs- und Verdauungsorgane sowie des Nervensystems, vermutlich infolge einer katalytischen Wirkung auf die Stoffwechselforgänge in den Geweben. (FL.-Z.)

Chrom.

Einatmung von Chromsäure oder Chromaten in Form von Staub oder von Nebeln, die feinste Tröpfchen gelöster Substanz enthalten, erzeugt örtlichen Reiz auf Haut- und Schleimhäute, Verätzung und Geschwürsbildung. (FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen. Bei Chromarbeitern können außer den typischen Schädigungen der Nasenschleimhaut bzw. -scheidewand auch Lungenveränderungen auftreten. Bei einem zufällig zur Obduktion gelangten Fall zeigten die Lungen Ablagerungen dunkelbraunen Pigments, daneben Emphysem und starke peribronchiale und perivaskuläre Bindegewebszunahme (LUKANIN).

¹ Nach Zbl. Gewerbehyg. N.F. 8, 290 (1931).

Auch LEHMANN ist der Ansicht, daß Chromate chronische Lungenreizungen bewirken können; eine besondere Gefährdung der Chromatarbeiter durch Lungenkrebs bestehe jedoch nicht.

Die im graphischen Gewerbe (Chromkopierverfahren) zahlreich beobachteten *Chromekzeme* sind auf unmittelbare Berührung der Hände mit Chromatlösungen zurückzuführen. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine erworbene Überempfindlichkeit (ENGELHARDT und MAYER).

Vgl. dazu den Erlaß des Preuß. Ministers für Handel und Gewerbe vom 10. 6. 1931 betr. Hauterkrankungen der Stein- und Zinkdrucker bei der Verwendung von Bichromaten.

Verhütung. Zur Vermeidung des Aufsteigens von chromsäurehaltigen Nebeln aus den Bädern bei der galvanischen Verchromung wurde das sog. Chromprotekt-Verfahren empfohlen (Verwendung von raffiniertem, mit einem geringen Esterzusatz versehenem Petroleum als Deckschicht für die Bäder). Nach RASSOW und WOLF hat das Verfahren im besten Falle nur so geringe Vorteile, daß die damit verbundenen Nachteile bei weitem überwiegen.

Auch BEYER und GERBIS ziehen Absaugvorrichtungen dem Chromprotektverfahren vor.

Mangan.

Einatmung von manganhaltigem Staub [gefährlich soll nach v. JAKSCH nur der an Manganverbindungen, wie MnO , Mn_3O_2 , reiche Staub sein] erzeugt im wesentlichen chronische nervöse Erscheinungen, die oft unter dem Bilde einer multiplen Sklerose verlaufen (Manganismus). (FL.-Z.)

Vergiftungsmöglichkeiten. U. a. auch in der Taschenlampenbatterie- und Elementeindustrie (in den Füllungen befindet sich Mangan) [BAADER (2), MOSHEIM u. a.].

Beim Verladen von Manganerzen (BAADER, FREISE).

Beim Elektroschweißen (Mangangehalt der Umhüllung der Eisenelektroden; Mangan verdampft mehr als Eisen).

Beim Schmelzen manganhaltiger oberschlesischer Zinkerze können nach BAADER kombinierte Blei- und Manganvergiftungen eintreten.

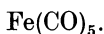
Vergiftungserscheinungen. Chronisch gereizte Atemorgane können den Boden für besonders schwere Manganschädigungen abgeben (BAADER). Die Vergiftung kann bereits nach wenige Wochen langer Beschäftigung in Manganbetrieben eintreten, in anderen Fällen auch erst nach Jahren (BENDA).

BEINTKER (2) beschreibt 2 Fälle leichter Manganvergiftung beim Elektroschweißen, verursacht durch Einatmung des dichten, meist mit kleinen Flocken durchsetzten Rauches, der an der Schweißstelle aufstieg. Die erwähnten Flocken enthielten Eisen mit Spuren Mangan. Letzteres entstammte der Umhüllung der Eisenelektroden (s. o.). Die beobachteten Symptome waren in einem Falle Schwindelanfälle, Ohrensausen, Appetitlosigkeit mit gelegentlichem Erbrechen; schlechter Schlaf, Neigung zu Schweißausbrüchen, starke Abnahme der Potenz, Zittern der Hände, starke Ataxie bei geschlossenen Augen, Herzstörungen. Im anderen Falle bestanden keine Ataxien, doch kennzeichnete sich die Manganvergiftung durch das charakteristische Fehlen des Bauchdeckenreflexes und die Sprachstörungen.

Auch maskenhaft starrer Gesichtsausdruck (BAADER), frühzeitiges Ergrauen der Haare, Gewichtsabnahme, gelegentliche Ödeme an Beinen (MOSHEIM) wurden beobachtet.

Eine besonders eigenartige Vergiftung beobachtete FREISE bei Verladern von titanhaltigem Manganerz in Brasilien: Reizung der Schleimhäute in Nase und Rachen, zähes glasiges Nasensekret, Rückgang des Riechvermögens. Nach Verschwinden des Ausflusses war die Nasenschleimhaut mit braunroten Flecken übersät. Anscheinend blieb eine gewisse Überempfindlichkeit zurück. Daneben bestand Entzündung von Magen und Darm; im Magen- und Darminhalt waren Mangan und Titan nachweisbar. Ferner fanden sich Ekzeme vor allem an den unbedeckten Körperteilen; Neger waren hierbei weniger betroffen als Weiße. Ursache sollen nach FREISE ätzende Chloride von Mangan und Titan sein.

Eisencarbonyl.



Einatmung des Dampfes erzeugt dem „Gießfieber“ (s. Zink) ähnliche Erscheinungen, die wohl analog auf Abscheidung von Eisenoxyd aus dem Carbonyl in den Luftwegen zurückzuführen sind. Es kann sich unter Umständen auch um eine Katalysatorwirkung wie bei Nickelcarbonyl handeln. (FL.-Z.)

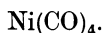
Auch die nach dem Gießen von Eisen beobachteten Fiebererscheinungen sind wohl ähnlich zu erklären.

Die *Feuergefährlichkeit* von Eisencarbonyl ist an sich nicht bedeutend. Immerhin erscheint beim Umfüllen größerer Mengen Vorsicht geboten, da bei Berührung mit großoberflächigen oder heißen Gegenständen Selbstentzündung möglich ist, so z. B. mit Magnesium- oder Zinkoxyd oder an heißen Dampfleitungen. Gemische von Carbonyldampf mit Luft sind ebenso explosionsgefährlich, wie Gemische von Luft mit Dämpfen leichtflüchtiger Brennstoffe.

Beachtenswert ist auch, daß verhältnismäßig leicht eine Zersetzung unter Abgabe von Kohlenoxyd eintreten kann.

Bei der Herstellung im großen wurden bisher keinerlei spezifische Vergiftungserscheinungen beobachtet (MITTASCH).

Nickelcarbonyl.



Wirkt vermutlich zuerst als ganzes Molekül; dieses scheidet in der Lunge und in anderen Geweben kolloidales Nickel ab, das in den Blutkreislauf übergeht. Wahrscheinlich Katalysatorgift, das besonders das Zentralnervensystem und die Stoffwechselvorgänge beeinflusst. (FL.-Z.)

In diesem Sinne dürfte auch die von KÖTZING nach Einatmung des Dampfes beobachtete akute Leberschädigung (Hepatitis) zu erklären sein.

AMOR ist auf Grund klinischer Befunde der Ansicht, daß das Carbonyl unverändert aus den Lungen in das Blut übertritt. Möglicherweise erklärt sich dieses abweichende Urteil durch die geringere Konzentration der eingeatmeten Dämpfe.

Osmiumtetroxyd.



Reizstoff für alle Schleimhäute, insbesondere für die der Augen. Gleichzeitig Zellgift, das durch Ablagerung von Osmiumdioxyd bzw. von metallischem Osmium in den Geweben den Stoffwechsel der Zellen schädigt. (FL.-Z.)

11. Radioaktive Substanzen.

Radiumhaltige Leuchtfarben können, wohl hauptsächlich infolge Aufnahme des Staubes durch die Atmung, zu Kiefernekrose und als Spätfolge zu perniziöser Anämie führen.

Die sog. „*Joachimsthaler Bergkrankheit*“ der Joachimsthaler Radiumbergleute ist vermutlich verwandt oder identisch mit der *Schneeberger Lungenkrankheit*, die sich bei den Arbeitern in den dortigen Kobaltgruben findet. Sie äußert sich in einer Schädigung der Lungen bzw. der Lymphdrüsen am Lungenhilus, die schließlich in Bronchial- oder Lungenkrebs übergeht und stets tödlich endet. Über die Ursache dieser Krankheit sind die Ansichten bisher geteilt. (FL.-Z.)

Vergiftungsmöglichkeiten. Radiumleuchtfarben geben etwa 30% der entstehenden Emanation an die Außenluft ab; diese Abgabe nimmt beim Lagern erheblich zu. Die Emanationsmengen in der Luft sind so groß, daß gesundheitliche Schädigungen möglich erscheinen. Mesothorlichtfarben geben nur etwa $\frac{1}{10}$ soviel Emanation ab als Radiumleuchtfarben, reine Radiothorfarben gar keine (WOLF und RIEHL).

Vergiftungserscheinungen. Die Blutveränderungen bei der *Joachimsthaler Bergkrankheit* zeigten nach Untersuchungen von WOLDRICH das Bild einer sekundären myelotoxischen Anämie, meist normochromer Art. Das weiße Blutbild war — meist in normalen Grenzen — sehr schwankend; es bestand eher eine Leukopenie.

SIKL konnte bei zehn Autopsien von an Lungenkrebs verstorbenen Joachimsthaler Bergleuten in den Lungen keinerlei fremde Elemente, insbesondere keine Metalle, nachweisen.

Bemerkenswert für die Entstehung der sog. *Schneeberger Lungenkrankheit* ist die Feststellung von ROSTOWSKI und SAUPE, daß in Johanngeorgenstadt, dessen Erze gegenüber denen in Schneeberg einen wesentlich geringeren Gehalt an Arsen und Radium aufweisen, keine so gehäuften Erkrankungen an Lungenkrebs auftraten, wie in Schneeberg.

12. Gesättigte Kohlenwasserstoffe der Paraffinreihe.

Methan und Äthan sind unter normalen Bedingungen einfache Stickgase; die höheren Glieder der Reihe zeigen bereits narkotische Wirkung, die mit steigendem Molekulargewicht bis etwa Nonan allmählich zunimmt. Dem Eintritt der Narkose geht ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Erregungsstadium voraus, nicht selten von Krämpfen begleitet, demgegenüber die narkotische Wirkung zurücktreten kann. Die mittleren Glieder üben einen mäßigen Reiz auf die Schleimhäute aus. Decan und die noch höheren Homologen der Reihe sind nicht flüchtig genug, um unter gewöhnlichen Bedingungen toxisch zu wirken.

Die Wirkung der flüchtigen aliphatischen Grenzkohlenwasserstoffe, wie aller flüchtigen Kohlenwasserstoffe überhaupt, ist im wesentlichen eine rein physikalisch-chemische. Sie werden infolge ihrer hohen Oberflächenaktivität und Fettlöslichkeit hauptsächlich von den lipoiden Bestandteilen der Blutkörperchen und des Nervensystems aufgenommen und beeinflussen dadurch die Funktionen dieser Zellen. (FL.-Z.)

Methan.

Nach den bisherigen Feststellungen erzeugt Einatmung von 50—80 % Methan unter gewöhnlichem Druck beim Menschen höchstens Kopfschmerz und Schläfrigkeit. Im Gegensatz dazu will MESCHTSCHERJAKOW auf Grund seiner Beobachtungen an Verunglückten eine spezifische Giftigkeit des Methans nachgewiesen haben; danach soll es schon in kleinen Mengen Übelkeit und Schüttelfrost hervorrufen. Es muß dahingestellt bleiben, ob es sich dabei wirklich um reines Methan gehandelt hat.

Äthan, Propan, Butane.

Niedere Kohlenwasserstoffe der Methanreihe werden neuerdings in der Kälteindustrie verwendet und können demgemäß gelegentlich zu Vergiftungen Anlaß geben. Sie sind alle verhältnismäßig wenig giftig, wirken aber narkotisch, und zwar steigt der Grad der narkotischen Wirkung mit dem Molekulargewicht. Alle sind auch mehr oder weniger feuer- und explosionsgefährlich.

In Frage kommen nach WENZEL (2) die in der nebenstehenden Tabelle aufgeführten Kohlenwasserstoffe.

Benzin.

Bei der Beurteilung von Vergiftungen durch Einatmung von Benzindämpfen ist zu berücksichtigen, daß die Benzine des Handels nicht nur gesättigte Kohlenwasserstoffe der Methanreihe enthalten, sondern je nach Herkunft des betreffenden Rohöls und Art der Gewinnung auch wechselnde Mengen ungesättigter, alicyclischer und aromatischer Kohlenwasserstoffe.

	Formel	K _{p, 760}	Dampfdichte
Äthan	CH ₃	— 93°	1,05
Propan	CH ₃	— 45°	1,56
	CH ₂		
n-Butan (Diäthyl)	CH ₃	+ 1°	2,07
	CH ₂		
	CH ₂		
Isobutan (Trimethylmethan), als Kältemittel „Freezol“	CH ₃	— 17°	2,12
	CH		
	(CH ₃) ₂		

So bestehen die nordamerikanischen, sog. pennsylvanischen Erdöle im wesentlichen aus Paraffinkohlenwasserstoffen; in den russischen dagegen überwiegen Naphthene und ungesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe. Die galizischen Öle stehen nach ihrer chemischen Zusammensetzung im allgemeinen in der Mitte zwischen pennsylvanischem und russischem Erdöl. Ähnliches gilt auch

für die rumänischen Erdölsorten. Olefine sind namentlich in den durch sog. Crackdestillation erhaltenen Produkten enthalten, aromatische Kohlenwasserstoffe in den Erdölen des Fernen Ostens. Besonders schwefelreich sind mittelamerikanische Öle.

Ganz abgesehen von der Herkunft des Rohöls ist die Zusammensetzung des Handelsbenzins auch sonst sehr schwankend. Es wird in wachsendem Umfange mit leichten Kohlenwasserstoffen anderer Herkunft (Destillationsprodukten von Kohle, Ölschiefer und Crackpetroleum) verschnitten. Diese Produkte enthalten ungesättigte cyclische Verbindungen. Zur Erhöhung der Flüchtigkeit wird in Amerika solchen Mischungen „Casing-head-Gasoline“ zugesetzt; dies besteht hauptsächlich aus Butan und wird durch Kondensation aus Naturgas gewonnen. Mehr und mehr werden auch Destillationsprodukte der Kohle zum Verschnitt von Benzin verwendet, hauptsächlich Benzol, daneben aber auch kleinere und wechselnde Mengen von Toluol und Xylol. Die Menge solcher Benzolkohlenwasserstoffe schwankt von 20% und weniger bis über 90% — das Gemisch ist in letzterem Falle in Wirklichkeit nur eine Handelsorte Benzol.

Weiter muß auch darauf hingewiesen werden, daß gerade auf dem Gebiete der Bezeichnungen für die verschiedenen Benzinsorten ein derartiger Wirrwarr besteht, daß man in den Vereinigten Staaten von Nordamerika dazu übergegangen ist, zur Charakterisierung eines Erdöldestillates in erster Reihe die Siedegrenzen zu benutzen.

In Deutschland unterscheidet man meist *Leichtbenzin* (Kp. 50—110°; der größte Anteil geht zwischen 70—100° über), *Mittelbenzin* (Kp. etwa 80—130°) und *Schwerbenzin* (Kp. etwa 100—140°; kann auch niedriger [von etwa 75° an] siedende und höher [bei etwa 180°] siedende Anteile enthalten). (FL.-Z.)

Die vielfachen Widersprüche in den Angaben der einzelnen Untersucher über die Wirkung von „Benzin“ finden zwanglos ihre Erklärung in der verschiedenartigen Zusammensetzung der jeweils verwendeten Präparate. *Es sei hier deshalb nachdrücklich darauf hingewiesen, daß die bloße Bezeichnung „Benzin“ in toxikologischen Veröffentlichungen wertlos ist, falls nicht im Einzelfalle Herkunft und chemische Konstanten des betreffenden Präparates, wenn irgend möglich auch seine qualitative und quantitative Zusammensetzung, angegeben werden.*

Diese Verschiedenheiten in der Zusammensetzung sind z. B. von LAZAREW bei seinen Untersuchungen über die **allgemeine Giftwirkung** des Benzins weitgehend berücksichtigt worden. Auf Grund von 1200 Versuchen an weißen Mäusen: Einwirkung der Dämpfe von 36 verschiedenen Kohlenwasserstoffen (Paraffine, Cycloparaffine, aromatische Kohlenwasserstoffe, Olefine und einige andere, insbesondere auch nach dem BERGIUSSchen Verfahren gewonnene Zersetzungsbenzine), von Mischungen der Dämpfe dieser selben Kohlenwasserstoffe und endlich von Dämpfen verschiedener Benzinsorten kam er zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei akuter Vergiftung hängt die Giftigkeit der Benzine hauptsächlich vom Prozentverhältnis zwischen Paraffinen, Cycloparaffinen und aromatischen Kohlenwasserstoffen ab. Bei geringem Gehalt an Benzol und seinen Homologen ist die Giftigkeit der Benzindämpfe (bei gleicher Siedetemperatur) um so größer, je mehr Cycloparaffine und je weniger Paraffine sie enthalten.

2. Die „einphasische“ Giftigkeit wächst mit der Erhöhung des Siedepunktes, die „zweiphasische“ nimmt dagegen anscheinend ab.

3. Das spezifische Gewicht kann bis zu einem gewissen Grade als Hinweis auf die relative Giftigkeit verschiedener Benzinsorten dienen, besonders bei einem geringen Gehalt an aromatischen Kohlenwasserstoffen und gleichen Siedegrenzen der zu vergleichenden Naphthafraktionen.

4. Die Giftigkeit des Benzins für Tiere wird durch die Reinigung nicht wesentlich verändert; beim Menschen dagegen kann ungereinigtes, namentlich an Schwefel- und Stickstoffverbindungen reiches Benzin Vergiftungen bereits in Konzentrationen hervorrufen, die bei gereinigtem Benzin noch praktisch wirkungslos sind.

Die akute Benzinvergiftung ist nach LEWIN im wesentlichen eine Reizung des reticulo-endothelialen Systems.

Wirkung auf das Blutbild. Die Frage, ob Einatmung von Benzindämpfen eine Veränderung des Blutbildes hervorruft, scheint nunmehr in befriedigender Weise geklärt zu sein.

Bisher war im allgemeinen angenommen worden, daß subakute oder chronische Vergiftungen durch Petroleumkohlenwasserstoffe im Gegensatz zu Vergiftungen durch Benzol und seine Homologen eine Wirkung auf das Blut nicht ausübten. Das gilt im großen ganzen auch heute noch, aber nur für russische, im wesentlichen aus Naphthenen (Cycloparaffinen) bestehende Benzine.

Auf Grund neuerer Reihen-Untersuchungen an Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen unter Verwendung verschiedener russischer Benzinsorten (100malige Einatmung einer Konzentration von 200 mg/l je eine Stunde lang) kamen nämlich BRÜLOWA und Mitarbeiter zu folgenden Schlußfolgerungen:

Bei einmaliger akuter Vergiftung: häufig Abnahme von Erythrocyten und Hämoglobin, regelmäßig vorübergehende Neutrophilie, meist auch vorübergehende Hyperleukocytose sowie sog. „toxische“ Körnelung der Neutrophilen.

Bei mehrmalig wiederholten Vergiftungen: Zunahme der „Polychromasie und der vitalgekörnelten Erythrocyten, mäßige Menge von Normoblasten und basophil-punktierten Erythrocyten“. „Toxische“ Körnelung der Leukocyten stärker ausgesprochen. Manchmal auch vorübergehende Abnahme von Erythrocyten und Hämoglobin.

Bei langdauernden (über 1 Jahr) chronischen Vergiftungen durch mäßige Dampfkonzentrationen (10—12 mg/l) dagegen *keine merklichen Veränderungen seitens des Blutes.*

Hämolytisch wirken Benzindämpfe nur in sehr hohen Konzentrationen.

Die Blutveränderungen bei der Benzinvergiftung scheinen somit keineswegs typisch und charakteristisch zu sein.

Gleiches berichten auch LAZAREW sowie LARIONOW.

Es ist aber zu beachten, daß diese Feststellungen nur für russisches Benzin gelten. Ganz anders verhalten sich *amerikanische*, vorwiegend aus Paraffinkohlenwasserstoffen bestehende *Benzine*.

ENGELHARDT (2) prüfte ein dem *Benzinum Petrolei* des Deutschen Arzneibuches entsprechendes Präparat vom Kp. 63—68°, das nur aus Paraffinen bestand, und zwar fast ausschließlich aus Hexan, daneben vielleicht nur noch Spuren von n-Pentan, Heptan, Cyclopentan und Cyclohexan enthielt.

Bei chronischer Einatmung der Dämpfe dieses Benzins konnte im Tierversuch (Kaninchen und Katzen, 25—200 mg/l 11—65 Tage je 5—6 Stunden lang) ausgesprochene Leukocytose festgestellt werden. ENGELHARDT bezeichnet diesen Befund als Hauptunterschied gegenüber der chronischen Einatmung von Benzoldämpfen, die bekanntlich Leukopenie hervorruft.

Bei der Sektion ließen sich Nierenschädigungen nur nach Einatmung hoher Konzentrationen (135 mg/l) beobachten; im Leukocytensystem des Knochenmarkes fand sich überwiegend Proliferation; ebenso waren atrophische Veränderungen der Milz nachweisbar (HEITZMANN).

SCHMIDTMANN (1) untersuchte die Wirkung kleiner Mengen Benzin auf Atmungsorgane und Gesamtorganismus. Verwendet wurden dazu die folgenden *Autobetriebsstoffe*: *Dapolin*, *Shell*, *Strax* und *Motalin*; nähere Angaben über die Zusammensetzung derselben fehlen leider. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen, die Konzentrationen von etwa 1 cmm/l dreimal wöchentlich je 2 Stunden einatmeten, ergab die Sektion nach dem späten (bis nach 2 Jahren!) Spontanod neben örtlichen Lungenveränderungen (Emphysem, chronische Bronchitis mit Epithelwucherungen) hochgradige Schädigung des blutbildenden Apparates mit vorübergehendem leukämischen Stadium.

LARIONOW und LAZAREW suchen die Abweichungen dieser Befunde von ihren eigenen Untersuchungsbefunden damit zu erklären, daß SCHMIDTMANN benzolhaltiges Benzin verwendet habe.

In jedem Falle ist zu berücksichtigen, daß die Autobenzine in der Regel Gemische aus verschiedenen Benzinqualitäten sind und daß diese Gemische allerdings häufig einen Zusatz von Benzol enthalten. Motalin enthält außerdem noch etwa 0,1% Eisen-carbonyl.

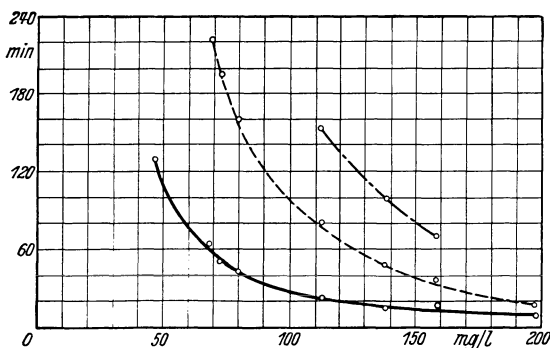


Abb. 6. Wirkung von Leichtbenzin auf Katzen.
 — Liegenbleiben. - - - Leichte Narkose. - · - · Tiefe Narkose.
 In sechs Stunden bei Konzentrationen:
 unter 40 mg/l: kein Liegenbleiben;
 unter 60 mg/l: keine leichte Narkose;
 unter 75 mg/l: keine tiefe Narkose.

Vergiftungserscheinungen.

a) akute und subakute Vergiftung. I. Beim Tier.

Leichtbenzin

(nähere Zusammensetzung nicht angegeben).

Neuere Versuche an Katzen in verbesserter Apparatur ergaben eine stärkere Giftigkeit gegenüber den früheren von LEHMANN gefundenen Werten. Näheres besagt die nebenstehende Kurve (BAMESREITER).

Russisches Mittelbenzin

(Kp. etwa 82—129°; hauptsächlich bestehend aus Cycloparaffinen, etwa 1% aromatischen Kohlenwasserstoffen und etwa 0,2% ungesättigten Kohlenwasserstoffen).

Frosch. Überlebt Atemstillstand und zeigt dann völlige Narkose mit Herabsetzung des Muskeltonus (LAZAREW).

Ratte und Kaninchen (strömendes Gemisch). Einatmung einer Konzentration von 50—60 mg/l 4 Tage je 5—8 Stunden erzeugt starke Abmagerung, häufig

auch Lähmung der hinteren Extremitäten; bei Kaninchen ist die Lähmung stärker ausgeprägt (LEWIN).

Hund. Eine Konzentration von 50—80 mg/l erzeugt alsbald Unruhe, nach 2—5 Minuten starkes Zittern am ganzen Körper, beschleunigte Atmung; nach 3—6 Minuten Ataxie und allgemeine Krämpfe. Später Seitenlage und schließlich Tod. (BABSKIJ u. LEITES.)

Katze. Eine Konzentration von 30 mg/l wird unter entsprechend leichten Erscheinungen bis 7 Stunden ertragen; Erholung binnen spätestens 15 Minuten (BABSKIJ und LEITES).

Über die durch Einatmung von Benzindämpfen verursachten *Blutveränderungen* siehe oben.

Sektion. Schleim in den Atemwegen, Hyperämie in allen Organen, namentlich in Lungen und Milz, kleine Hämorrhagien in den Lungen. Die in diesen gefundene seröse Flüssigkeit enthielt rote Blutkörperchen meist ohne Beimengungen; SCHWARTZ führt dies auf eine toxische Benzinschädigung der Gefäßwandungen zurück. Degenerative Veränderung in Nieren und Knochenmark. In schweren Vergiftungsfällen Verfettung, namentlich der Leber. Eine Reaktion des Reticulo-Endothelsystems war unverkennbar (LAZAREW, LEWIN).

Gewöhnung. Die an sich bereits bekannte Gewöhnung an Einatmung von Benzin tritt nach neueren Untersuchungen erst allmählich ein, nachdem sich zunächst der Allgemeinzustand der Tiere verschlimmerte. Die Gewöhnung äußert sich bei russischen Benzinen in allmählicher Gewichtszunahme, Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes, Verschwinden der basophil punktierten Erythrocyten; schließlich steigt auch die anfangs verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen wieder an (LAZAREW und Mitarbeiter).

b) Chronische Vergiftung. 1. Beim Tier.

Russisches Mittelbenzin

(Kp. etwa 82—129°; vorwiegend aus Naphthenen bestehend).

Eine Reihe neuerer Versuche an *Ratten*, *Kaninchen* und *Meerschweinchen* ergaben in Übereinstimmung mit früheren Befunden von LEHMANN, daß chronische Einatmung mäßiger Konzentrationen (15—40 mg/l täglich mehrere Stunden, 2 Monate bis 1 Jahr lang) keine typischen Symptome auslöst und im allgemeinen gut vertragen wird. Die Lungen zeigten meist keinen abnormen Befund. Dagegen ließen sich mehr oder weniger starke degenerative Veränderungen in Nieren und Leber feststellen, zum Teil auch Ablagerung von grauem Pigment in Herz, Leber und Milz. Das Blut war nicht merklich verändert.

(LAZAREW, LEWIN, SCHWARTZ, BRÜLLOWA und Mitarbeiter.)

Amerikanisches Leichtbenzin

(Kp. 63—80°, vorwiegend aus Paraffinen bestehend).

Vgl. die S. 187 mitgeteilten Befunde von ENGELHARDT.

2. Beim Menschen. Jugendliche und anämische Personen sollen empfindlicher gegen Benzindämpfe sein als andere, ebenso auch Frauen. Dagegen scheint Fettnahrung die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Benzinvergiftung zu erhöhen (GELMAN).

Vorbeugung. Deutsches Reich. Verordnung des Reichsarbeitsministers über das Verbot von Hausarbeit in der Gummikonfektion. Vom 11. Okt. 1929. Reichsgesundhbl. 4, Nr. 51. 908.

..... Das Kleben von Gummimänteln in der Hausarbeit wird verboten wegen der Feuer- und Gesundheitsgefährlichkeit des als Lösungsmittel benutzten Benzins und Benzols.

Behandlung. Eingeatmetes Benzin kann man durch intravenöse Injektion von 5 ccm einer 10%igen Lecithinemulsion zu binden versuchen, (NICK, nach LESCHKE).

Paraffin-Spritzmasse.

Zusammensetzung. „60% Paraffin, im übrigen Walrat und andere Wachse“.

Vergiftungsmöglichkeiten. Beim sog. Paraffin-Spritzverfahren im Illustrations- und Farbendruck (Verhüten des Abschmierens und Zusammenklebens durch Zwischenlagerung einer dünnen Paraffinschicht).

Vergiftungserscheinungen. Beim Menschen. Appetitlosigkeit, Sodbrennen — dies wohl infolge Aufnahme durch die Verdauungswege; Rachenkatarrh, Bindehautentzündung; Erlöschen des Geruchssinnes infolge mechanischen Überzuges der geruchsempfindlichen obersten Schleimhautteile der Nase.

Eine dauernde Reizung erscheint grundsätzlich nicht ganz unbedenklich wegen der bekannten Wirkung von Paraffin auf den Follikelapparat der Haut (MEYER-BRODNITZ).

Bei Beurteilung der Wirkung muß aber berücksichtigt werden, daß es sich vermutlich um nur technisch reine Präparate handelte und daß die Verunreinigungen namentlich an der beobachteten Reizwirkung stark beteiligt sind.

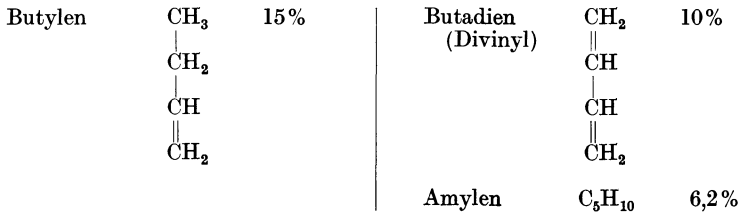
Verhütung. Absaugevorrichtungen!

13. Ungesättigte Kohlenwasserstoffe der Äthylen- (Olefine) und Acetylenreihe.

Stickgase, zugleich Narcotica. Je mehr Kohlenstoffatome das Molekül enthält, desto größer ist die narkotische Kraft, desto niedriger aber auch die toxische Grenze. Doppelbindungen steigern, Verzweigungen der Kohlenstoffkette mindern die narkotische Wirkung. Die Olefine und Acetylene wirken erst in hohen Konzentrationen narkotisch, und zwar nur in Verdünnung mit Sauerstoff. In entsprechender Mischung bloß mit Luft dagegen wirken sie mehr als Stickgase wie als Narcotica. Zur Erzielung einer wahrnehmbaren narkotischen Wirkung ist nämlich eine so hohe Konzentration erforderlich, daß dann nicht mehr genug Sauerstoff zur Unterhaltung der Atmung vorhanden sein kann. In einer Mischung von 80% Äthylen und 20% Luft würde der Sauerstoffgehalt z. B. auf nur 4,2% sinken. (FL.-Z.)

KILLIAN fand für weiße Ratten folgende *niedrigste narkotische Konzentrationen*:

Äthylen	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	90%	Allen	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	20%
Acetylen	$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH} \end{array}$	50%	Isobutylene	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	15%
Propylen	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	40%			



Die toxische und die narkotische Konzentration nähern sich in dieser Reihe immer mehr; bei Äthylen und Acetylen liegt die erstere noch außerhalb des Wirkungsbereiches. Mit Propylen und Allen lassen sich noch Narkosen erzielen; toxische Konzentrationen erzeugen Reflexübererregbarkeit, Salivation, Hyperventilation und Blutdrucksenkung. Die höheren Homologen sind für Narkosen praktisch nicht mehr brauchbar.

Etwas andere Zahlen gibt HENDERSON an:

Narcoticum	Narkose einleitende Konzentration %	Narkose unterhaltende Konzentration %	Frühletale Konzentration %
Acetylen	70	45—60	75
Äthylen	90—95	< 80	etwa 90
Propylen	40	—	65
Butylen	35	25—30	45—50
Cyclopropan	15	10—12	30

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_2\text{C} - \text{CH}_2
 \end{array}$$

14. Naphthene (Cycloparaffine und Cycloolefine).

In Erdöl natürlich vorkommende Kohlenwasserstoffe. Sie stehen ihrer Wirkung nach zwischen aromatischen und aliphatischen Kohlenwasserstoffen; die Cycloolefine sind etwas stärker wirksam als die Cycloparaffine. (FL.-Z.)

Vgl. im übrigen den Abschnitt „Benzin“ und die darin wiedergegebenen Befunde über die Wirkung russischer Benzine.

Cyclopropan und Cyclohexan.

In vergleichenden Tierversuchen an weißen Mäusen, Katzen und Hunden fanden HENDERSON und JOHNSTON folgende ungefähre Werte:

	Reflexlosigkeit bei	Tödliche Konzentration
<i>Cyclopropan</i> : Mäuse und Katzen .	etwa 15—17%	etwa 30%
<i>Cyclohexan</i> : Mäuse	„ 3,5%	„ 10%
Katzen und Hunde .	„ 5%	„ 10%

Die Befunde betreffend Cyclohexan stehen im Widerspruch zu den früher von LAZAREW gefundenen (15 bzw. etwa 20%), wonach also Cyclohexan erheblich

weniger wirksam war. Worauf diese Differenzen beruhen, vermögen HENDERSON und JOHNSTON vorerst noch nicht erklären. (Auch eigene seinerzeit vorgenommene Versuche hatten eine weit geringere Giftigkeit des Cyclohexans ergeben.)

15. Aromatische Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe.

Bei akuter Einatmung Nervengifte mit vorwiegend narkotischer Wirkung, bei chronischer Einatmung Blut- und Gefäßgifte.

Soweit es sich um akute Wirkungen auf das Zentralnervensystem handelt, erscheinen die Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe nicht viel giftiger als die Petroleumkohlenwasserstoffe. Demgemäß sind auch die Symptome bei akuter Vergiftung sehr ähnlich.

Die später eintretenden und die chronischen Wirkungen dagegen sind durchaus verschieden. Längere Einatmung auch kleinerer Mengen von Benzol und seinen Homologen führt zu subakuten und chronischen Vergiftungen, die in charakteristischer Weise speziell gegen das blutbildende System gerichtet sind. Die Wirkung auf das Blut bei chronischer Benzolvergiftung ist eine dreifache: 1. Abnahme der gerinnungsfördernden Stoffe, demzufolge Hämorrhagien; 2. Verlust an Leukocyten und antibakteriellen Schutzstoffen, demzufolge leichtere Empfänglichkeit für Infektionen; 3. Sinken der Zahl der roten Blutkörperchen mit starken Störungen der Tätigkeit des Knochenmarks, demzufolge Anämie.
(FL.-Z.)

Die Giftigkeit der Benzolkohlenwasserstoffe entspricht ungefähr ihrer Flüchtigkeit; demgemäß ist *Benzol* giftiger als *Toluol* und dieses als *Xylol*.

Bei der Beurteilung von Vergiftungen durch Dämpfe von „Benzol“ muß aber berücksichtigt werden, daß unter dem Namen „Benzol“ sehr verschiedenartige Produkte im Handel sind. Ähnliches gilt für die Bezeichnung „Xylol“. Es seien deshalb folgende orientierende Angaben gemacht:

Die erste Fraktion bei der Steinkohlenteer-Destillation, das Leichtöl, wird weiter in Fraktionen zerlegt, die zwischen 80—110°, 110—140° und 140—170° übergehen. Diese Fraktionen bestehen vornehmlich aus Kohlenwasserstoffen, enthalten aber auch noch basische Stoffe, wie Pyridin, und saure Anteile, wie Phenole, neben anderen Bestandteilen. Der Rohbenzolverlauf enthält erhebliche Mengen Schwefelkohlenstoff (15—60%). Die Leichtölfraktion vom Kp. 80—110° besteht hauptsächlich aus Benzol und Toluol und geht unter dem Handelsnamen „90er“ *Benzol*. Sie enthält u. a. noch bis 0,6% Schwefelkohlenstoff und sehr wenig von dem verhältnismäßig giftigen und stark reizenden Cyclopentadien. Auch die Fraktion vom Kp. 110—140° enthält größtenteils Benzol und Toluol, aber in anderem Mengenverhältnis, und außerdem noch Xylol; sie ist im Handel als „50er“ *Benzol*. Die letzte Fraktion vom Kp. 140—170° besteht aus Xylol und noch höheren Homologen, zusammen mit noch unbekanntem Kohlenwasserstoffen; sie heißt *Lösungsbenzol* (Solventnaphtha).

„90er“ und „50er“ Benzol enthalten etwa 70 bzw. 46% reines Benzol; die Handelsbezeichnung bezieht sich auf die prozentuale Menge, die unterhalb 100° übergeht. Durch weitere Reinigung von 90er Benzol wird reines Benzol erhalten. Selbst die höchstgereinigten Produkte des Handels („80/81er“ Benzol, Kp. 80 bis 81°) enthalten aber immer noch Spuren Toluol, Paraffin und Schwefelkohlenstoff (0,1—0,2%), daneben andere Verunreinigungen, einschließlich der

schwefelhaltigen Thiophene (etwa 0,15%). Letztere sind dem Benzol in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften sehr ähnlich und lassen sich nur schwer abtrennen.

In Technik und Handel gehen unter dem Namen „Benzol“ nicht nur das reine oder annähernd reine Präparat, sondern alle unter 200° siedenden Gemische flüssiger aromatischer Kohlenwasserstoffe. (FL.-Z.)

Andererseits werden manche Benzinsorten so stark mit Benzol verschnitten, daß sie in Wirklichkeit nur eine Handelssorte Benzol darstellen (s. Benzin).

Benzol.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. TSCHERNIKOFF und Mitarbeiter haben die bereits bekannten Erscheinungen nach akuter Benzolvergiftung durch Einatmung analysiert und fassen die hauptsächlichsten wie folgt zusammen:

Die wichtigsten Veränderungen sind Erscheinungen seitens des zentralen Nervensystems. Die klonischen Krämpfe nach Einatmung werden durch Benzol ausgelöst, nicht durch Phenol, das Oxydationsprodukt des Benzols im Blute; diese Phenolbildung ist bei Einatmung weit geringer als nach subcutaner oder intraperitonealer Injektion. Die Atmungsbeschwerden, d. h. Verlangsamung bis zu völligem Aussetzen, sind eine Folge der lähmenden Wirkung von Benzol auf das Atmungszentrum. Lähmung des Atemzentrums ist auch die unmittelbare Todesursache bei akuter Benzolvergiftung. Die Herztätigkeit überdauert den Atmungsstillstand. Die ersten Erscheinungen bei akuter Benzolvergiftung sind bedeutende Erweiterung der Pupillen und vermehrter Speichelfluß. Beide Symptome sind offenbar zentralen Ursprungs.

Charakteristisch soll die Neigung zu Blutaustritten in die Lunge sein, die bei überlebenden Tieren wieder absorbiert werden, ohne zu Pneumonien zu führen (SMITH).

Nach DAUTREBANDE (2) lähmt Benzol das vasomotorische System. Vergiftung und Entgiftung gehen rapid vor sich. Die lähmende Wirkung betrifft vorzugsweise die Peripherie und die glatte Muskulatur der Gefäße.

Auf Grund einer sehr eingehenden Zusammenstellung über die Veränderungen im Blut und den blutbildenden Organen nach subakuter oder chronischer Benzol-einatmung kommt ENGELHARDT (2) zu dem Schluß, daß sich der Mechanismus dieser Veränderungen noch nicht genügend erklären läßt. Der charakteristische Leukocytensturz soll schon eintreten, wenn das Knochenmark noch funktions-tüchtig ist. Andererseits ist das reticuloendotheliale Gewebe durch die Hämoglobinsynthese und die Neubildung blutbildender Formen restlos beansprucht, so daß es seinerseits an der Leukopenie unbeteiligt sein muß.

Vergleichende Tierversuche an Kaninchen und Katzen über die Wirkung von amerikanischem Leichtbenzin (im wesentlichen aus Paraffinkohlenwasserstoffen bestehend) und Benzol ergaben weiter, daß bei chronischer Inhalation das Benzin im allgemeinen sogar in höheren Konzentrationen bedeutend länger vertragen wurde als Benzol. Die Veränderungen der Erythrocytenzahlen und des Hämoglobingehaltes sind nicht eindeutig; sie zeigen bei Benzin eine Neigung zur Abnahme, bei Benzol zur Zunahme. Dasselbe gilt für den Hämoglobingehalt. Dagegen vermindert Benzol die Zahl der Leukocyten, während bei Benzininhalation eine Leukocytose auftritt. Für die Differentialdiagnostik der chronischen Kohlenwasserstoffvergiftung läßt sich nur dieser Unterschied in

der Wirkung auf die Zahl der weißen Blutzellen zuverlässig verwerten (ENGELHARDT).

In Ergänzung dieser Versuche hat HEITZMANN histologische Untersuchungen angestellt. Während bei subcutaner Injektion Benzin und Benzol im wesentlichen übereinstimmende, zur Unterscheidung nicht verwertbare Befunde ergaben, zeigten sich bei den Inhalationsversuchen im Leukocytensystem des Knochenmarks Unterschiede, die sich bei der Benzineinatmung in überwiegender Proliferation, bei der Benzoleinatmung in überwiegendem Zerfall der Leukocyten ausprägten. Der Abbau der roten Blutkörperchen war bei beiden Stoffen in seiner Stärke schwankend. Rote Blutkörperchen und Lymphocyten waren gegen beide Gifte resistenter als Leukocyten. Nierenschädigungen (Glomerulosen) traten bei Benzininhalation erst nach hohen (135 mg/l), bei Benzolinhalation bereits nach niedrigen Konzentrationen (10 mg/l entsprechend etwa 3100 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft) auf.

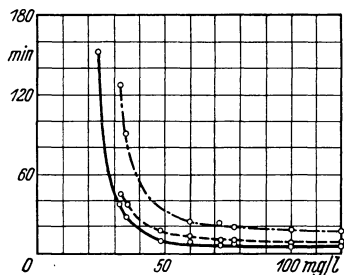


Abb. 7.

Wirkung von Reinbenzol auf Katzen.
— Liegenbleiben. - - - Leichte Narkose. - · - · - Tiefe Narkose.

In sechs Stunden bei Konzentrationen:
unter etwa 22 mg/l: kein Liegenbleiben;
unter etwa 28 mg/l: keine leichte Narkose;
unter etwa 30 mg/l: keine tiefe Narkose.

b) Chronische Vergiftung. 1. Beim Tier. *Hund*. Einatmung der Dämpfe von Handelsbenzol in einer Konzentration von 7 bis 10 mg/l entsprechend etwa 2200—3100 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft, täglich 6 Stunden, wurden bis 2 $\frac{1}{2}$ Jahre ertragen (insgesamt bis 40 l Benzol). Regelmäßig rasche Erholung nach jedesmaliger Einatmung. Gewöhnung trat bis zu einem gewissen Grade ein, machte aber bei den letzten Versuchen wieder gesteigerter Empfindlichkeit Platz. Die Sektion (nach Tötung durch Chloroform) ergab die typischen Veränderungen von Knochenmark, Milz, Leber

und Nieren. Der so überaus lange ausgedehnte Versuch bestätigt die bekannte verhältnismäßig geringe Empfindlichkeit des Hundes gegen chronische Benzoleinatmung im Gegensatz zur Katze (hier unter gleichen Umständen Tod nach 4—15 Tagen) (LEDERER).

Katze. Wie bei Benzin ergaben auch hier neuere Versuche mit verbesserter Apparatur gegenüber den älteren Angaben eine stärkere Giftigkeit der Dämpfe von Reinbenzol: vgl. Abb. 7. (BAMESREITER).

2. Beim Menschen. Es können gelegentlich durch chronische Benzoleinwirkung auch andere als die typischen Blutveränderungen hervorgerufen werden [TELEKY (4)], so z. B. geringe Leukämie mit starker Anämie, hoher Färbeindex, Abweichungen in Größe und Gestalt, sowie kernhaltige Erythrocyten; Jugendformen der Leukocyten, Thrombopenie ohne Blutungen, Angina, Veränderungen am Zentralnervensystem. Der Charakter der Blutschädigung hängt von der Reaktionsweise des Knochenmarks ab (HAMILTON).

MEYER stellt relative Lymphocytose, verbunden mit Neutropenie, als Frühererscheinung chronischer Benzolvergiftung fest. Treten diese Erscheinungen in Verbindung mit anderen Blutveränderungen — leichte Eosinophilie, Jugendformen der Lymphocyten und Plasmazellen — auf, so ist der betreffende Arbeiter von weiterer Benzolarbeit fernzuhalten.

Ein Sonderfall mit tödlichem Ausgang verlief unter Erscheinungen, die an Morbus Gaucher erinnerten. LEDERER führt zum mindesten den Tod auf die durch das Benzol verursachte Blut- und Gefäßendothelschädigung zurück.

Einatmung von Benzoldämpfen rief in einem anderen Sonderfalle infolge besonderer Überempfindlichkeit immer wieder Hautreizung mit Acne- und Furunkelbildung hervor [BEYER und GERBIS (2)].

Benzolsucht. BEYER und GERBIS (2) berichten über einen Fall von subjektiver Vorliebe für Benzolgeruch, ähnlich wie dies bei Äther, Benzin, Trichloräthylen bekannt ist.

Die verschiedene Empfindlichkeit gegen chronische Benzoleinwirkung ergibt sich aus systematischen Blutuntersuchungen, die MEYER bei 64 Benzolarbeitern in 4—6wöchigen Zwischenräumen anstellte — zuerst 6—9 Wochen nach Beginn der Arbeit:

Erhöhung der absoluten Leukocytenzahlen	bei 24
Bedenkliche Verminderung der absoluten Leukocytenzahlen	bei 23
Entsprechend Lymphocyten vermehrt auf 50% und Neutrophile demgemäß vermindert	bei 24

Charakteristisch war die häufige Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen.

Das rote Blutbild war nicht wesentlich verändert; eine stärkere Anämie bestand in keinem Falle. Hämoglobingehalt in 10 Fällen auf 70 bzw. 65% vermindert.

Ein leichter Grad von Schädigung blieb bestehen	bei 19
Besserung nach anfänglicher Schädigung	bei 12
Zunahme der Schädigung	bei 7
Veränderung des Blutes erst nach längerer Einwirkung	bei 3
Verschlimmerung nach anfänglicher Besserung	bei 2

[S. MEYER bei BEYER und GERBIS (2)].

Vorbeugung. Periodische Ablösung der Arbeiter sollte obligatorisch gemacht werden (MITNIK und GENKIN).

Behandlung. Intravenöse Lecithininjektionen (s. Benzin). Zur Behandlung der Anämie nach chronischer Vergiftung empfiehlt LESCHKE in bedrohlichen Fällen sofortige Bluttransfusion von mindestens 300—500 ccm. Als bestes Mittel zur Anregung der Knochenmarkstätigkeit wird tägliche Injektion von Leberextrakt angeraten. Eventuell Milzexstirpation.

Bestimmung. SMYTH reduziert das nach bekannter Methode erhaltene und durch Destillation mit Wasserdampf isolierte Dinitrobenzol mittels überschüssigen Titanchlorids und titriert das nicht verbrauchte Titanchlorid mittels Ferrisulfat zurück. Es sollen so noch 30 T. Benzol in 1 Million Teilen Luft entsprechend etwa 0,1 mg/l bestimmbar sein. Die Methode läßt sich in etwas abgeänderter Form auch bei Gegenwart von Toluol anwenden.

GAWRILOW reduziert das in ebenfalls bekannter Weise aus dem Benzol der Luft gewonnene Nitrobenzol mittels Zinkstaub und Schwefelsäure zu Anilin und bestimmt dieses colorimetrisch mit Chlorkalklösung. Die Genauigkeit soll 0,23 mg/l betragen.

DIETRICH empfiehlt folgende Methode: Durchsaugen einer bestimmten Menge der zu untersuchenden Luft durch je 50 ccm Spiritus, der sich in zwei mit gesinterten Glasplatten versehenen zylindrischen Glasgefäßen bestimmter Größe befindet. Der Benzolgehalt im Spiritus wird dann colorimetrisch mit Formaldehydschwefelsäure, deren Empfindlichkeit auf 0,01% Benzol in Äthylalkohol abgestimmt ist, ermittelt.

Toluol und Xylol.

Neuere Untersuchungen an Tieren von ENGELHARDT (1) bestätigten die bereits bekannte Tatsache, daß bei chronischer Einwirkung Toluol und Xylol schwächer, und zwar wesentlich schwächer wirksam sind als Benzol. Nur bei hohen Konzentrationen ergaben sich die für Benzol so charakteristischen Veränderungen des Blutbildes.

Ähnlich fand auch SMITH, daß Toluol weniger giftig sei als Benzol.

Neu untersucht wurde die Wirkung von

Äthylbenzol.

Formel. $C_6H_5 \cdot C_2H_5$. Mol.-Gew. 106,1.

Darstellung. Aus Benzol und Äthylbromid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Eigenschaften. Flüssigkeit, farblos, leicht beweglich; Geruch eigenartig. Kp. $_{760}$ 136,5°. D_4^{20} 0,8759. Litergewicht des Dampfes 4,42. Dampfdruck gering; bei 20° gesättigte Luft enthält weniger als 2%.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung als Antiklopfmittel, namentlich für Flugzeugmotore; als Lackverdünnungs- und überhaupt Lösungsmittel, besonders für Paraffinwaxse und für Acetylcellulosen. Zur Synthese von Styrol.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Wie Toluol, aber etwas weniger giftig. Reizt jedoch die Schleimhäute stärker.

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier.

Meerschweinchen.

% Dampf	mg/l etwa	Teile Dampf in 1 Million (ccm/cbm)	Dauer der Einwirkung	Wirkung
0,1	4,5	1000	8 Std.	Nur leichter Reiz
0,2	9	2000	8 „	Reizung von Augen- und Nasenschleimhaut, Ataxie, Bewußtlosigkeit, Zittern, überleben. Nach 8 Tagen keine Schädigung mehr erkennbar
0,5	22	5000	8 „	Tod
1,0	44	10000	2—3 Std.	Tod

Sektion. Stauungserscheinungen im Gehirn; Lungenödem.

2. Beim Menschen. Bisher nichts bekannt geworden (YANT und Mitarbeiter).

16. Kohlenwasserstoffe der Naphthalinreihe.

Einatmung des Dampfes von *Naphthalin*, $C_{10}H_8$, wirkt leicht narkotisch und örtlich reizend; auch resorptive Vergiftungen sind möglich.

Die Dämpfe der *Hydronaphthaline* (*Tetralin*, $C_{10}H_{10}$ und *Dekalin*, $C_{12}H_{18}$) besitzen geringe zentrale Wirkung und daneben örtliche Reizwirkung. (FL.-Z.)

17. Heterocyclische, sauerstoffhaltige, den Kohlenwasserstoffen nahestehenden Verbindungen.

Äthylenoxyd.

Wirkt zunächst narkotisch, sekundär als heftiges Zellgift. Ausgesprochene Spätwirkung. (FL.-Z.)

Eigenschaften. Gemische mit Luft, die mehr als 4,3—4,4 Vol.-% und weniger als 60,3—60,4 Vol.-% Äthylenoxyd enthalten, sind explosibel; ein Zusatz von 10% Kohlendioxyd hemmt diese Explosivität nur wenig [DECKERT (2)].

Äthylenoxyd neigt bei Anwesenheit bestimmter Stoffe zur Polymerisierung, die unter starker Wärmeabgabe, im geschlossenen Gefäß also unter starker Druckentwicklung, verläuft.

Theorie der Wirkung. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. Sicher ist wohl, daß die Spätwirkungen des Präparates in Zusammenhang stehen mit seiner nur langsamen Ausscheidung; diese ihrerseits ist wiederum bedingt durch die hohe Wasserlöslichkeit und die große chemische Reaktionsfähigkeit des Äthylenoxyds.

Diese beiden Eigenschaften hängen nach BECK und SÜSTRUNK mit der hohen Dielektrizitätskonstante¹ des Äthylenoxyds zusammen.

Es ist anzunehmen, daß nach Einatmung von Äthylenoxyd im Organismus eine ganze Reihe von chemischen Prozessen nebeneinander verlaufen, unter Bildung giftiger Umwandlungsprodukte. In Frage kommen hierbei vor allem Aldehyde. Auch bei anderen Abkömmlingen des Äthans, wie Tetrachloräthan, Äthylenchlorhydrin, treten ähnliche, ebenfalls durch eine Latenzzeit charakterisierte schwere Vergiftungen auf.

Im allgemeinen ist dabei langdauernde oder wiederholte Einatmung geringer Konzentrationen gefährlicher als kurze Einatmung hoher Konzentrationen.

Im Gegensatz dazu steht allerdings die Angabe von WALKER und GREESON, daß bei Äthylenoxyd häufiger wiederholte kurzdauernde Einatmung einer Konzentration 1:800 viel weniger schädlich war als einmalige längere Einwirkung.

Vergiftungserscheinungen. Die Ergebnisse der von verschiedenen Seiten vorgenommenen *Tierversuche* geben kein ganz übereinstimmendes Bild. Die einzelnen Untersuchungen sind allerdings auch nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Wie SUDENDORF und KRÖGER mit Recht bemerken, ist nicht immer mit Sicherheit feststellbar, ob die angewendeten Präparate stets die gleiche Reinheit besaßen bzw. ob nicht etwa unbekannte Verunreinigungen bei der beobachteten Wirkung mitsprachen.

Weiter muß die verschiedene Anordnung bzw. Technik der Versuche in Betracht gezogen werden. Es ist nämlich für die Beurteilung nicht gleichgültig, ob es sich um akute oder um protrahierte Giftwirkungen handelt, d. h. ob die Einatmung einmalig längere Zeit hintereinander erfolgte, z. B. 48 Stunden lang ununterbrochen, oder ob die gleiche Konzentration zwar insgesamt ebensolange, also gleichfalls 48 Stunden lang einwirkte, aber mit öfteren, mehr oder weniger langen Unterbrechungen, z. B. täglich nur wenige Stunden. Bei der erwähnten außerordentlich großen chemischen Reaktionsfähigkeit des Äthylenoxyds kann es unter Umständen auch von Bedeutung sein, ob die *Tierversuche*

¹ Die Dielektrizitätskonstante DK sagt aus, um wieviel die Anziehung zweier elektrischer Ladungen geschwächt wird, wenn diese aus dem Vakuum mit der $DK = 1$ in ein Medium geleitet werden.

im ruhenden oder im strömenden Gasgemisch vorgenommen werden. Auch die verschiedene Feuchtigkeit der Luft und die Temperatur können eine Rolle spielen. Weiter ist die Dosierung bzw. die Art ihrer Feststellung von Wichtigkeit. So beziehen sich die Zahlenwerte bei den sehr eingehenden Tierversuchen von TROMMER auf die ursprünglich angewendete Menge Äthylenoxyd. Berücksichtigt man, daß die Konzentration während der Versuchsdauer erfahrungsgemäß um durchschnittlich etwa 50% abfällt, so ergibt sich, daß die bei TROMMER angegebenen Zahlenwerte auf die Hälfte zu vermindern sind, wenn man sie mit den Ergebnissen anderer Versuche, z. B. der neueren von MÜLLER, vergleichen will, bei denen die Konzentration analytisch kontrolliert wurde.

In Frage kommt schließlich auch noch die generell und individuell verschiedene Reaktion der Versuchstiere insbesondere gegen die sekundäre Zellwirkung. [ZERNIK (1).]

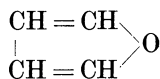
Besonders *empfindlich* gegen Äthylenoxyd sind Katzen; Nagetiere, vor allem Kaninchen, sind dagegen recht unempfindlich. Die Hornhauttrübungen zeigen sich besonders stark bei Meerschweinchen.

Der sog. *Tödlichkeitswert*, d. h. das Produkt aus Konzentration c (mg/cbm) und Dauer der Einwirkung t (in Minuten), bei dem die Einatmung Todesfolge hat, zeigt bei Äthylenoxyd nicht die gleiche Konstanz wie bei den Reizgasen des Phosgentypus, aber auch nicht die große Schwankungsbreite der Stoffe vom Blausäuretyp. Er hängt deutlich von der jeweiligen Konzentration ab. Bei den empfindlicheren Tieren liegen die analytisch bestimmten Minimalwerte etwa zwischen $ct = 250000$ und 500000 . Als sicher tödlich für Katzen auch bei niederen Konzentrationen (0,2—1 g/cbm) kann wohl ein analytisch ermitteltes $ct = 1$ Million gelten.

In jedem Falle aber muß es einstweilen noch ganz allgemein dahingestellt bleiben, ob bei derartigen Inhalationsgiften mit sekundären Nachwirkungen wie Äthylenoxyd, die Formel $c \cdot t$ überhaupt brauchbar ist [FLURY und ZERNIK (2)].

Bestimmung. DECKERT (3) empfiehlt neuerdings folgende Methode: Man leitet in einer geeigneten Apparatur 200 ccm der zu prüfenden Luft durch 2—5 ccm neutrale Kochsalzlösung; nach Zusatz von Phenolphthalein oder Bromthymolblau wird dann kurz erhitzt. Ein negativer Ausfall der Reaktion zeigt an, daß keinesfalls mehr als 0,5 mg bzw., bei Verwendung von Bromthymolblau, 0,1 mg Äthylenoxyd im Liter vorhanden sind. Eine solche Bestimmung dauert nur 1—2 Minuten.

Furan.



wirkt narkotisch und lähmt das Atemzentrum.

(FL.-Z.)

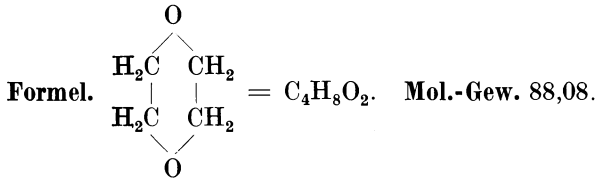
Vergiftungserscheinungen beim Tier. JOHNSTON fand folgende Werte: (ruh. Gasgemisch).

Tierart	Mol/l	mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Wirkung
Weiß Maus	0,00165	110	40000	Tiefe Narkose ohne vorhergehendes Exzitationsstadium; Tod entweder sofort oder später
Katze	0,002	133	50000	Narkotische Konzentration; eventuell später Tod

Die bekannten Nebenwirkungen (starke Blutdrucksenkung, Krämpfe) lassen das Präparat als Inhalationsnarcoticum nicht brauchbar erscheinen.

Bisher noch nicht untersucht war

Dioxan.



Darstellung. Durch Destillation von Glykol mit 4% Schwefelsäure.

Eigenschaften. Flüssigkeit, farblos, Geruch schwach. Rein Fp. 11°, Kp. 760/101,3°. D_4^{20} 1,0329. Mischbar mit Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Litergewicht des Dampfes 3,66. Das technische Präparat siedet zwischen 94—110°, D_4^{20} 1,030, Flammpunkt + 5°. Verdunstet 7,3 mal langsamer als Äther.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung als Lösungsmittel für sprithaltige Kollodiumwolle, Celluloseäther und -ester, Öle, Fette, Harze.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Reizt die Schleimhäute von Augen und Atemwegen; in hohen Konzentrationen narkotisch.

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. *Meerschweinchen* zeigten Reizung von Nasen- und Augenschleimhaut. Längere Einatmung führte zu Lungenschädigung, bei hoher Konzentration zu Narkose. Die Sektion zeigte Lungenödem und Hyperämie des Gehirns (YANT und Mitarbeiter).

2. Beim Menschen. Bisher nicht bekannt.

18. Schwefelhaltige, den Kohlenwasserstoffen nahestehende Verbindungen.

Kohlenoxysulfid, COS, reizt nur ziemlich schwach; die Wirkung erstreckt sich vornehmlich auf das Zentralnervensystem.

Schwefelkohlenstoff, CS₂, besitzt praktisch keine Reizwirkung; er kann jedoch schon in geringen Mengen äußerst vielseitige und schwere chronische Störungen des gesamten Nervensystems hervorrufen.

Thiophen erinnert in seiner Wirkung durchaus an Benzol. (FL.-Z.)

Schwefelkohlenstoff.

Chronische Vergiftung. 1. Beim Tier. Hier lagen bisher nur die grundlegenden Versuche von LUG aus dem Jahre 1913 vor. Mit Rücksicht auf die große gewerbetoxikologische Bedeutung des Schwefelkohlenstoffes sind die nachstehend wiedergegebenen neueren Untersuchungen sehr zu begrüßen.

Kaninchen, die 5 Monate lang täglich je zweimal 4 Stunden eine Konzentration von etwa 1,28 mg Schwefelkohlenstoff im Liter entsprechend etwa 420 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft einatmeten, zeigten: Blutüberfüllung in allen Organen, zuweilen mit Blutergüssen; Schädigungen des zentralen und des peripheren Nervensystems, besonders der Hirnrindezellen; Parenchymschädigungen der Organe, besonders Verfettung der Leber (also neben direkter

exogener auch endogene Vergiftung!); Schädigung der Vitalität der roten Blutkörperchen, daher stärkerer Erythrocytenabbau durch die Milz und Anämie. Diese wesentlichen Schädigungen von Nervensystem und Blut decken sich mit den klinischen Beobachtungen beim Menschen (RANELLETTI).

Ähnlich fanden ANTONINI und TAMBURI bei *Kaninchen* und *Meerschweinchen* anatomische Veränderungen in den Atemwegen, im Myokard, in Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und im Blut.

Konzentrationen von 0,6—2,5 mg/l entsprechend etwa 200—800 Teilen Dampf: 1 Million Teilen Luft (strömendes Gemisch) etwa 3 Wochen lang täglich je 8 Stunden eingeatmet, führten zu Reizungen des Magendarmkanales, insbesondere des Dünndarms, deren Stärke mit der Höhe der eingeatmeten Konzentration zunahm. Bei 2,5 mg/l traten nach etwa 11 Tagen auch Erosionen der Hornhaut auf (WEISE).

2. Beim Menschen. In etwa 100 Fällen konnten bei Arbeitern in Viscosefabriken nach 8—19 Monate langer Beschäftigung chronische Schädigungen des Magendarmkanals festgestellt werden, die zum Teil organischer Natur waren (Ulcus); auch bestand große Neigung zu Rückfällen. Diese Schädigungen sind in erster Linie auf Einatmung von Schwefelkohlenstoff zurückzuführen. Ob und inwieweit auch die gleichzeitige chronische Einwirkung von Schwefelwasserstoff dabei mitspielt, ist nicht sicher erweislich (WEISE).

BAADER (1) berichtet über 3 Fälle von chronischer Schwefelkohlenstoffvergiftung, die mit so starken Kopfschmerzen und tagelangem Erbrechen einhergingen, daß jedesmal zunächst an Hirntumor gedacht wurde.

VELICOGNA fand bei der Hälfte der von ihm untersuchten Fälle chronischer Vergiftung deutliche Herabsetzung der Peroxydasereaktion im Blut, was er durch die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf die Zentren des Mittelhirns erklärt.

Nach RODENACKER scheint die psychische Erkrankung nach Schwefelkohlenstoffvergiftung eine deutliche Beziehung zu der Hormongruppe zu haben, deren abwegige Funktion zum zirkulären Irresein führen kann, also zum breit gebauten pyknischen Typ. Personen von schlanken, sog. leptosomen Typ sollen demgegenüber gegen Schwefelkohlenstoffvergiftungen bzw. gegen die durch diese hervorgerufenen psychischen Störungen weniger empfindlich sein.

Zur Bestimmung des Schwefelkohlenstoffgehaltes im Blut empfiehlt RODENACKER folgendes Verfahren: Das verdünnte Blut wird in eine Vorlage mit $\frac{1}{2}$ %iger alkoholischer Kalilauge destilliert und das entstandene Kaliumxanthogenat dann mit einer n/100-Kupfersulfatlösung austitriert. Von einer bestimmten Höhe an, die sich zweckmäßig jeder Untersucher selbst festlegt, weil sich schon bei Destillation normalen Blutes nach dieser Methode etwas Schwefelkohlenstoff nachweisen läßt, sind dann die pathologischen Störungen auf Schwefelkohlenstoff zurückzuführen.

19. Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe.

Die Halogenverbindungen der aliphatischen Kohlenwasserstoffe sind pharmakologisch stärker wirksam als die Kohlenwasserstoffe, von denen sie sich ableiten. Diese erhöhte Wirksamkeit ist nicht durch das Halogen an sich bedingt, sondern durch das Gesamtmolekül. Die Wirkung ist bei allen halogenierten

aliphatischen Kohlenwasserstoffen im allgemeinen qualitativ sehr ähnlich: anfangs mehr oder minder starke Reizung aller Schleimhäute; in der Folge stellen sich Erregungserscheinungen, Zittern, Schwanken und andere Koordinationsstörungen ein, bisweilen auch leichte Krämpfe (Stadium der Erregung). Als dann folgt das Stadium der Erschlaffung bzw. der Narkose: zentrale Lähmung mit Erschlaffung der Muskeln, Schwinden der Reflexe, Blässe, verlangsamte Atmung. Fortgesetzte Einatmung kann zum Tode durch Atemstillstand führen. Plötzliche Überflutung bewirkt unter Umständen schnelle Herzlähmung. Die Wirkung auf das Zentralnervensystem ist bei den halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen schwerer als bei den entsprechenden Kohlenwasserstoffen; ihre Wirkung erstreckt sich aber außerdem auch noch auf zahlreiche andere Gewebe im Körper im Sinne einer schweren Protoplasmaschädigung. Sie ist besonders bei den höheren Gliedern der Reihe ausgeprägt und besteht in einer Schädigung des Herzens infolge Erschlaffung des Herzmuskels und Störung der nervösen Koordination; der Ausgang ist nicht selten tödlich. Längere Einatmung kann zu degenerativen Veränderungen in Herz, Leber, Nieren und gelegentlich auch im Pankreas führen. Trotz anscheinend vollständiger Erholung von der Narkose kann einige Tage später der Tod infolge dieser Schädigung eintreten.

Insbesondere wirken Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, ebenso Tetra- und Pentachloräthan verfettend auf die Leber, nicht dagegen, soweit bisher bekannt, Äthylidenchlorid und Hexachloräthan. Äthylchlorid soll keine Verfettung erzeugen. Dem widersprechen aber andere Angaben. Nach KUROKAWA z. B. sollen alle Chlorverbindungen des Methans beim Kaninchen Leberschädigungen verursachen, und zwar um so stärker, je mehr Chloratome im Molekül vorhanden sind.

Die chlorierten Kohlenwasserstoffe wirken auch mehr oder weniger stark hämolytisch, so besonders Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äthylchlorid, Äthylidenchlorid, Trichloräthan, Tetrachloräthan, Pentachloräthan.

Der Dampf einzelner halogenerter aliphatischer Kohlenwasserstoffe kann Hornhauttrübungen verursachen, z. B. der von Äthylchlorid.

Die Giftigkeit ist etwa proportional dem Löslichkeitskoeffizienten. Chlor-derivate des Äthans, bei denen die Chloratome an beiden C-Atomen sitzen, zeigen besonders starke Nachwirkungen.

Nach LEHMANN sind die Methanderivate harmloser als die Äthanverbindungen; die Äthylenreihe steht zwischen beiden. Die Giftigkeit nimmt innerhalb der drei Reihen mit zunehmendem Chlorgehalt ab. Einzelne Methylverbindungen sind aber hochgiftig.

Kurzdauernde Einatmung hoher Konzentrationen wird bei allen Substanzen besser vertragen als langdauernde Einatmung niederer Konzentrationen.

(FL.-Z.)

Bestimmung. Die folgende Methode erwies sich den bisherigen überlegen: Mehrere Liter der zu untersuchenden Luft werden durch ein mit glühendem Calciumoxyd beschicktes Quarzröhrchen gesaugt, das Chlor wird dabei an das Calcium gebunden. Weitere Bestimmung titrimetrisch in bekannter Weise (PFAFF).

Methylmonohalogenverbindungen.

Die Methylmonohalogenide nehmen eine Sonderstellung unter den übrigen halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen ein. Ihre narkotische Wirkung ist verhältnismäßig gering und rasch vorübergehend, dagegen besitzen sie eine hohe Giftigkeit. Dies beruht darauf, daß sie wie leicht verseifbare Ester reagieren und nach der Aufnahme alsbald in Methylalkohol und Halogenwasserstoff zerfallen. Der Methylalkohol entfaltet seine charakteristische Giftwirkung auf das Nervensystem und sonstige Organe; er speichert sich im Organismus so lange, als Einatmung erfolgt. Dabei kann es zu schweren Vergiftungen kommen, wenn längere Zeit verhältnismäßig geringe, noch nicht narkotische Konzentrationen von Halogenmethyl eingeatmet werden. *Methylchlorid* ist minder giftig als *Methylbromid* und dieses weniger als *Methyljodid*. (FL.-Z.)

Methylehlorid.



Akute Vergiftung kann namentlich bei wiederholten Einwirkungen zu sehr langwierigen Bronchitiden führen. Nach ZANGGER (5) soll dies darauf beruhen, daß das Chlormethyl sich mit den Eiweißsubstanzen umsetzt und so einen chronischen Reiz bewirkt. Es kann sich aber dabei auch um andere sekundäre Giftwirkungen handeln.

Chronische Vergiftung. *Meerschweinchen.* Die kleinste tödliche Dosis sind 0,0075% bzw. 75 Teile:1 Million Teilen Luft entsprechend etwa 1,5 mg/l bei 72stündiger Einatmung. Die Sektion ergab schwere Zirkulationsstörungen, vor allem Kongestion von Lungen und Hirnhäuten (WHITE und SOMERS).

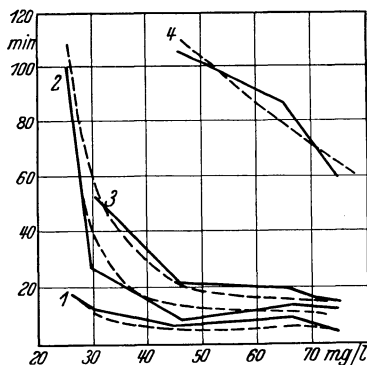


Abb. 8. Wirkung von Methylenehlorid auf Mäuse¹.

1. Gleichgewichtsstörungen;
2. Liegenbleiben;
3. Verlust der Reflexe;
4. Tod.

Methylenehlorid (Dichlormethan).



Narcoticum von verhältnismäßig rasch vorübergehender Wirkung und verhältnismäßig geringer Giftigkeit. Reizwirkung stärker als bei Chloroform.

Das technische Methylenehlorid ist in seiner Wirkung von der des reinen Präparats (Solaesthin) verschieden; ersteres bewirkt bei weißen Mäusen Organveränderungen, fettige Degeneration von Leber und Nieren, ähnlich wie bei mit Chloroform narkotisierten Tieren, bei Solaesthin sind die Organbefunde dagegen völlig normal. (FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen. I. Beim Tier. *Maus.* Neuere Untersuchungen von PANTELITSCH konnten im wesentlichen die bisher be-

kannten Befunde bestätigen. Die Ergebnisse sind aus dem nebenstehenden Kurvenbild ersichtlich.

2. Beim Menschen. Als Lösungsmittel, z. B. zum Absaugen alter Lackanstriche ist von anderweitigen Zusätzen (Petroldestillate, andere gechlorte

¹ In der Originalarbeit von PANTELITSCH sind die Abb. 8 und 9 vertauscht!

Kohlenwasserstoffe) freies Methylenchlorid praktisch harmlos, unter Voraussetzung guter Raumentlüftung. Insbesondere erzeugt es bei chronischer Einwirkung keine Anämie [vgl. auch BEYER und GERBIS (2); Ärztl. Ausschuß der Deutschen Gesellschaft f. Gewerbehygiene 1931].

Dagegen ist nicht ausgeschlossen, daß das Präparat, ebenso wie andere organische Lösungsmittel, mit der Zeit Ausschläge und andere Hauterkrankungen verursachen kann.

Chloroform.



Der Dampf wirkt bei Einatmung narkotisch, zugleich reizend. Unter Umständen organschädigend. (FL.-Z.)

Die Wirkung auf den Menschen wurde von SPETTMANN im Selbstversuche verfolgt:

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Dauer in Min.	Wirkung
3—5	600—1000	30	Nur Geruch- und Geschmacksempfindung
6,6—8,5	1350—1750	30 (?)	Außerdem nach 12 Min. Müdigkeit, Speichelfluß, Benommenheit, vorübergehend leichter Schwindel
14,5	3000	25	Außerdem Kopfschmerz, Herzklopfen, zum Teil Erbrechen sowie länger anhaltende Nachwirkungen (Schwindel, Rausch, Müdigkeit)

Tetrachlorkohlenstoff.



Die Einatmung des Dampfes wirkt narkotisch und zugleich reizend. Organ- und Hautschädigungen sind möglich. (FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier.
a) akute Vergiftung. *Maus*. Die aus dem nebenstehenden Kurvenbild ersichtlichen Befunde von PANTELITSCH decken sich in allen wesentlichen Punkten mit den älteren Untersuchungen von LAZAREW.

Katze. Nachprüfung der früheren Versuche mit verbesserter Apparatur ergab, daß die akute Giftigkeit von Tetrachlorkohlenstoff höher ist, als bisher angenommen wurde.

Die Tiere zeigten stets allgemeine Reizung der Schleimhäute, die bei Konzentrationen oberhalb 90 mg/l fast augenblicklich auftrat. Die Atmung war zu Beginn und auf der Höhe des Versuches stark beschleunigt. Bemerkenswert war ein heftiges Zittern der Extremitäten, das erst mit Eintritt der tiefen Narkose nachließ. Erholung erfolgte im allgemeinen

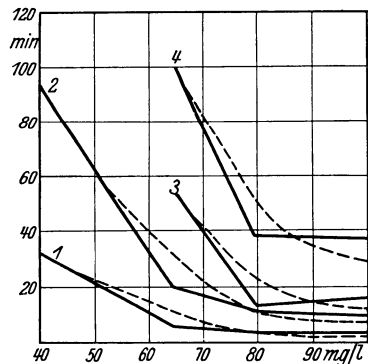


Abb. 9. Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf Mäuse.

1. Gleichgewichtsstörungen;
2. Liegenbleiben;
3. Verlust der Reflexe;
4. Tod.

ziemlich rasch; in etwa 25% der Fälle trat 1—17 Tage nach dem Versuch der Tod ein; die Sektion ergab die typischen Leberschädigungen.

mg/l rund	Teile Dampf in 1 Million (ccm/cbm) etwa	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach etwa	Leichte Narkose nach etwa	Tiefe Narkose nach etwa
60	9500	6 Std.	80 Min.	3 Std.	—
76,5	13000	2½ Std.	1½—¾ Std.	1¼ Std.	2½ Std.
92,6	15000	70 Min.	20 Min.	¾ Std.	70 Min.
130	21000	1½ Std.	10—15 Min.	½ Std.	¾ Std.
165	26000	70 Min.	7½ Min.	¼ Std.	18 Min.

(REUSS.)

2. Beim Menschen. LEHMANN (1) betont ausdrücklich die Möglichkeit von Nachwirkungen nach akuter Vergiftung.

NEBULONI beobachtete einige Fälle von Nierenschädigung.

Sonderfall. Ein Schulwart trug 3 Tage lang tetrachlorkohlenstoffhaltige flüssige Bodenwiche mittels eines Versprühapparates auf; es kam zu enormer Albuminurie mit fast völliger Anurie, Fieber, Benommenheit, vorübergehender Schwächung von Sehkraft und Gehör, Durchfällen, Erbrechen; starke Gewichtsabnahme, schließlich schneller schwacher Puls. Der Zustand blieb drei Wochen lang bedrohlich, besserte sich dann aber plötzlich nach Einspritzung von Cardiazol; Frau und Kinder des Patienten erkrankten nur leicht (HENGGELE).

b) Chronische Vergiftung beim Menschen. Außer den bekannten Erscheinungen (Kopfschmerz, Brechreiz) beobachtete BRANDT in einer Reihe von Fällen auffallend starke Müdigkeit, allgemeine Magenbeschwerden mit öfterem Erbrechen, Brennen in den Augen; Druckempfindlichkeit, zum Teil Vergrößerung der Leber, Herzanomalien; schmutzig belegtes und gerötetes Zahnfleisch, Abnahme des Hämoglobingehaltes (auf 70—80%), in einzelnen Fällen leichte Leukocytose, Lymphocytose, manchmal auch erhöhten Blutdruck. Das betreffende Lösungsmittel enthielt neben 75—80% Tetrachlorkohlenstoff und etwa 5% Methylenchlorid allerdings noch 15—20% Äthylenchlorid; das Brennen in den Augen ist möglicherweise auf den letztgenannten Bestandteil zurückzuführen.

Mit Rücksicht auf die Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff zu Feuerlöschapparaten machte KIONKA darauf aufmerksam, daß er von verbrannten Hautstellen aus in höherem Maße resorbiert werden kann.

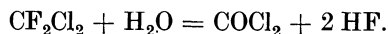
Noch wenig bekannt ist über die Wirkung des in der Kälteindustrie neuerdings verwendeten

Difluordichlormethan.

Formel. CF_2Cl_2 . **Mol.-Gew.** 120,9.

Darstellung. Aus Tetrachlorkohlenstoff durch Einwirkung von Antimontrifluorid bei Gegenwart von Antimonpentafluorid.

Eigenschaften. Gas, farblos, fast ohne Geruch. D_{-18} 1,456. Litergewicht des Dampfes 5,0. Kp. — 29,8°. Nicht brennbar, nicht explosiv. Greift bei Abwesenheit von Wasser Metalle, Öle, Dichtungsstoffe nicht an. Kann Veranlassung zur Phosgenbildung geben:



Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Praktisch ungiftig; erst in hohen Konzentrationen narkotisch wirksam.

Vergiftungserscheinungen. a) Beim Tier. *Hund und Affe.* Täglich 7 bis 8stündige Einatmung einer Konzentration von 20% entsprechend 200000 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft bzw. etwa 1000 mg/l rief nur vorübergehende Erscheinungen hervor, aber keine Schädigung; auch kumulative Wirkung wurde nicht beobachtet. Der Tod erfolgte erst nach insgesamt 50—100 Einatmungsstunden (SAYERS und Mitarbeiter).

b) Beim Menschen. Über die Wirkung ist bisher noch nichts veröffentlicht.

Äthylmonohalogenverbindungen.

Die Äthylmonohalogenide können wie die Methylmonohalogenide ihrem toxiologischen Verhalten nach als Ester der betreffenden Halogenwasserstoffsäuren angesehen werden. Im Organismus werden sie analog wie die Methylverbindungen in Halogenwasserstoff und Äthylalkohol gespalten. Dieser letztere wird aber im Gegensatz zu Methylalkohol alsbald weitgehend zerstört; er soll sich fast ebenso rasch oxydieren, als er sich abspaltet. Die Wirkung der Äthylmonohalogenide ist wohl hauptsächlich durch das ungespaltene Molekül bedingt. Sie sind sämtlich Narcotica, wie Chloroform; ihre Wirkung ist aber etwas andersartig: sie erzeugen bei ganz kurzdauernder Einwirkung außerordentlich rasch eintretende Anästhesie, während Berührung noch empfunden wird. Das Bewußtsein ist dabei oft noch nicht völlig geschwunden; Reflexe und Muskelspannung bleiben erhalten, bis die Atemlähmung einsetzt.

In sehr hohen Konzentrationen können die Äthylmonohalogenide Tod durch Herzflimmern herbeiführen. Im übrigen wird der Kreislauf aber nicht gerade schwer geschädigt. Die Ausscheidung erfolgt außerordentlich rasch, und zwar größtenteils durch die Lungen. Die Äthylmonohalogenide sind weit weniger giftig als die entsprechenden Methylverbindungen. Der narkotischen Wirksamkeit nach ist die Reihenfolge absteigend: *Chloräthyl, Bromäthyl, Jodäthyl*, der Giftigkeit nach aber umgekehrt. Jodäthyl wirkt also am giftigsten, aber am schwächsten narkotisch. (FL.-Z.)

Äthylenchlorid (Dichloräthan).



Narcoticum mit mäßiger örtlicher Reizwirkung, ungefähr gleich stark wie Chloroform. Vgl. im übrigen den Abschnitt „Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe“.

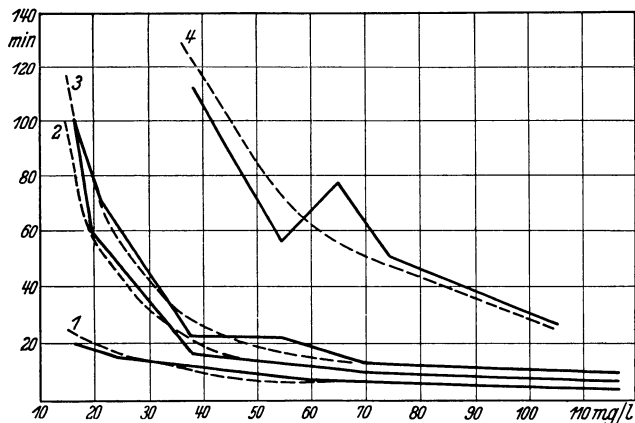


Abb. 10. Wirkung von Äthylenchlorid auf Mäuse.
1. Gleichgewichtsstörungen; 2. Liegenbleiben;
3. Verlust der Reflexe; 4. Tod.

(FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen beim Tier. *Maus.* Die aus dem Kurvenbild auf S. 205 ersichtlichen Befunde von PANTELITSCH bestätigen die früheren Untersuchungen von LAZAREW in allen wesentlichen Punkten.

SAYERS und Mitarbeiter untersuchten die bisher unbekannte Wirkung auf *Meerschweinchen*.

%	mg/l	Teile Dampf in 1 Million	Dauer der Einwirkung	Wirkung
10—20	400—800	100 000—200 000	wenige Min.	Tod
6	240	60 000	30 Min.	Nach 10 Min. Augen- und Nasenreiz, Schwindel, Ataxie, Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Tod nach 30 Min.
1	40	10 000	25 Min.	Gleiche Symptome. Tod erst nach mehrmaliger Einwirkung an aufeinanderfolgenden Tagen
0,6	24	6 000	30—60 Min.	Gefährlich
0,35	14	3 500	60 Min.	Keine schweren Störungen
0,1	4	1 000	mehrere Stunden	Ganz leichte Erscheinungen

Äthylenbromid (Dibromäthan).



Narcoticum mit mäßiger Reizwirkung; stärker giftig als Chloroform.

(FL.-Z.)

Äthylidenchlorid (α -Dichloräthan).



Wirkung wie Chloroform, aber erheblich schwächer.

(FL.-Z.)

Trichloräthan.

1. *1,1,2-Trichloräthan*, β -*Trichloräthan*, fälschlich auch *Vinylchlorid* genannt.



2. *1,1,1-Trichloräthan*, α -*Trichloräthan*, *Äthylen-trichlorid*, „*Methylchloroform*“,



Narcotica von geringerer Giftigkeit als Chloroform.

(FL.-Z.)

s-Tetrachloräthan (Acetylentetrachlorid).



fälschlich auch „Schweizer Tetralin“ genannt; in England und Amerika als „Westrum“ bekannt. Narcoticum mit gleichzeitiger schwerer resorptiver

Wirkung; wirkt langsamer, aber nachhaltiger als Chloroform. Gehört zu den giftigsten halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen. (FL.-Z.)

Analog wirkt *Tetrabromäthan*.

Eigenschaften. Greift bei Gegenwart von Wasser außer Eisen und Kupfer auch Nickel an, in geringem Grade auch Blei. Bei Aluminium kann die Reaktion zu Explosionen führen.

Mit manchen Stoffen gibt Tetrachloräthan konstante Gemische, die durch Destillation nicht mehr zu trennen sind, so z. B. mit 9% Glykol, 32% Isoamylacetat, 55% Cyclohexanon (DURRANS).

Nach ZANGGER (3) sollen bereits toxisch wirkende Konzentrationen von Tetrachloräthan in der Luft durch den Geruch noch nicht wahrnehmbar sein.

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung. 1. Beim Tier. Bei *Mäusen* rief bereits eine annähernde Konzentration von 80 mg^{1/2} cbm entsprechend also 0,16 mg/l bzw. etwa 230 Teil Dampf in 1 Million nach 6stündiger Einatmung tiefe Narkose hervor; bei Wiederholung des Versuchs am nächsten Tage erfolgte Tod unter Krämpfen. Die Sektion ergab Verfettung der Leber und in den Nieren (MÜLLER).

Auch nach den aus nebenstehender Kurve ersichtlichen neueren Befunden von PANTELITSCH ist Tetrachloräthan für Mäuse etwas stärker giftig als bisher angenommen wurde.

Ebenso ergab Nachprüfung der Wirkung auf *Katzen* mit Hilfe einer verbesserten Methodik eine erheblich stärkere Wirkung gegenüber früheren Versuchen. Bei einer Konzentration von 4,88 mg/l entsprechend etwa 7100 Teilen Dampf : 1 Million Teilen Luft war binnen 6 Stunden noch keine tiefe Narkose zu erzielen; eine solche trat erst bei einer Konzentration von 5,72 mg/l entsprechend etwa 8300 Teilen Dampf : 1 Million nach über 2^{1/2} Stunden langer Einwirkung ein (bei den älteren Versuchen nach 5^{1/4} Stunden!), bei der höchsten erreichbaren Konzentration von 23,16 mg entsprechend etwa 33000 Teilen : 1 Million nach etwa 10 Minuten. Im Gegensatz zu den anderen Symptomen lag der Eintritt des Liegenbleibens oft erheblich auseinander (KUMMETH).

2. Beim Menschen. Eine ausführliche Literaturzusammenstellung über die Toxikologie des Tetrachloräthans gibt ZOLLINGER.

Chronische Vergiftung beim Menschen. Über einen atypisch verlaufenden Vergiftungsfall berichtet LUTZ: Ein älterer Chemotechniker hatte 6 Jahre lang jeweils 100 ccm von Lösungsmitteln, die u. a. Tetrachloräthan enthielten, mit dem Munde in eine Vollpipette aufgezogen. Er erkrankte mit Zungenschmerzen, unstillbarem Durst, zunehmender Schwäche und Gewichtsabnahme. Der Tod erfolgte unter hochgradiger Atrophie aller Organe und einer schweren Leberschädigung, die auch bei der Sektion nachgewiesen wurde. In der Zunge, die beim Pipettieren besonders mit den Dämpfen der Lösungsmittel in Berührung gekommen war, fand sich eine Degeneration der Nervenfasern mit Schwund der Marksubstanz und kolbigen Auftreibungen.

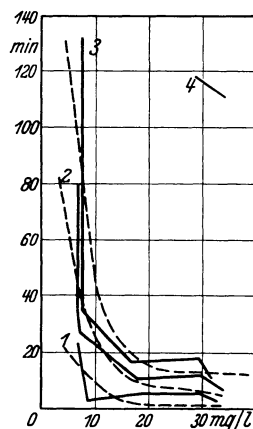


Abb. 11. Wirkung von Tetrachloräthan auf Mäuse.
1. Gleichgewichtsstörungen;
2. Liegenbleiben;
3. Verlust der Reflexe;
4. Tod.

Pentachloräthan.

Narcoticum, örtlich reizend, mit gleichzeitig allgemeiner Wirkung; noch etwas giftiger als Tetrachloräthan. Vgl. den Abschnitt „Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe“.
(FL.-Z.)

Bisher noch nicht untersucht war die Wirkung von

Monochloräthylen (Vinylchlorid).

Formel. CH_2 Mol.-Gew. 62,48.



Darstellung. Aus Acetylen und Chlorwasserstoff durch Überleiten über katalytisch wirksame Substanzen.

Eigenschaften. Flüssigkeit, Kp. 18°, leicht polymerisierbar; Litergewicht des Dampfes: 2,6.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung in der Kälteindustrie.

Wirkung von Monochloräthylen auf Meerschweinchen.

%	mg/l etwa	Wirkung
0,5	125	Höchste, einige Stunden lang ohne andere akute Schädigung erträgliche Konzentration
1	250	30—60 Minuten eingeatmet lebensgefährlich
20—40	500—1000	rasch tödlich

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Narcoticum; harmloser als Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, etwa dem Äthylchlorid an Giftigkeit gleich.

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. *Meerschweinchen* s. Tabelle.

Die Sektion zeigte Lungenödem und Hyperämie der Leber.

(PATTY und Mitarbeiter).

2. Beim Menschen. Bisher nichts bekanntgeworden.

Dichloräthylen.

Gemenge von cis- und trans-Dichloräthylen.

Narcoticum von verhältnismäßig nur mäßiger Stärke und Giftigkeit. (FL.-Z.)

*Dielektrizitätskonstante*¹: cis: 9,3, trans: 2,3. Daraus ergibt sich theoretisch, daß die Transverbindung stärker narkotisch wirkt als die Cisverbindung. Tierversuche bestätigten diese Beobachtung (BECK und SÜSSTRUNK). Daß die Transisomere auch eine stärkere Wirkung auf die Hornhaut des Auges hat, ist bereits bekannt.

Vergiftungserscheinungen beim Tier. *Maus.* Nach Einwirkung der Transisomere dauernde feine Zuckungen der vorderen Extremitäten; bei der Cisisomere traten diese Zuckungen nur schwach oder gar nicht auf. Die Sektion ergab Stauung in allen Organen, also akuten Herztod (BECK und SÜSSTRUNK).

¹ S. bei Äthylenoxyd, S. 197.

Katze.

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Dauer der Einwirkung	Liegen- bleiben nach Min.	Leichte Narkose nach Min.	Schwere Narkose im Mittel nach Min.
51,2	13000	4 Std. 10 Min.	246	—	—
76,8	19500	6 „ 20 „	40	185	380
102,4	26000	2 „ 55 „	10—13	80—100	175
128,0	32000	1 „ 15 „	10	30—47	68
204,8	51500	45 Min.	3—4	20	45
230,4	58000	15 „	7	14	15

Symptome: Speichel- und Tränenfluß, klonische Krämpfe. Keine Todesfolge, sondern rasche Erholung nach frühestens 1/2 Stunde (SCHOENES).

Trichloräthylen.

(*Tri, Trielin, Benzinol, Vitran, Fleck-Fips* u. a.)



Narcoticum mit örtlicher Reizwirkung und gleichzeitiger allgemeiner Wirkung. (FL-Z.)

Chemisches Verhalten. Spaltet im Licht oder beim längeren Erhitzen auf über 125° Chlorwasserstoff ab; bei Zusatz von Aluminiumstaub oder -spänen erfolgt diese Zersetzung stürmisch. In trichloräthylenhaltiger Raumluft tritt schon bei gewöhnlicher Temperatur Chlorwasserstoffbildung ein. Durch Zusatz kleiner Mengen von geheim gehaltenen „Konservierungsmitteln“ (wie z. B. Arylamine, Naphthole, Phenole) läßt sich diese Zersetzung hintanhaltend.

In Berührung mit offener Flamme kann sich aus Trichloräthylen Phosgen bilden (STÜBER, THORMANN).

Wirkung von Trichloräthylen auf die Katze.

Vergiftungsmöglichkeiten. Eine sehr eingehende Zusammenstellung gibt STÜBER.

mg/l	Teile in 1 Million	Dauer der Einwirkung	Wirkung
unter 15	unter 2800	4—6 Std.	Noch kein Liegenbleiben
18	3350	240 Min.	Liegenbleiben
30	5600	120 „	„
40	7500	30 „	„
60	11000	20 „	„
90	17000	6 „	„

Sonderfall. Beim Reinigen von Acetylen

mit einer hypochlorithaltigen Masse bildete sich Trichloräthylen.

(Bei STÜBER.)

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung.

1. Beim Tier. *Katze.* Neuere Untersuchungen von LEHMANN (1) ergaben in Ergänzung der bereits bekannten Befunde das in obenstehender Tabelle Wiedergegebene.

2. Beim Menschen. Während STRASSMANN noch 1931 in der Literatur keinen Fall einer tödlich verlaufenen Vergiftung feststellen konnte, hat inzwischen BRÜNING (1) über einen solchen berichtet, bei dem sich Trichloräthylen im Gehirn einwandfrei nachweisen ließ. In einem anderen Fall war der Tod

durch Erstickung infolge des durch Tri ausgelösten Brechaktes eingetreten. Hier fand sich auch an den Streckseiten von Unterarmen und Unterschenkeln die für Einwirkung hoher Konzentrationen von Trichloräthyldampf charakteristische blasenförmige Abhebung der Haut mit Randrötung (PFREIMBTTER).

b) Chronische Vergiftung.

1. Beim Tier. *Kaninchen*. LEHMANN hatte in älteren Untersuchungen bei chronisch mit sehr niedrigen Konzentrationen von Trichloräthylen vergifteten Kaninchen und Katzen bei der Sektion starke Anämie, aber keine Verfettung der inneren Organe feststellen können. Im Gegensatz hierzu stehen neuere Befunde von CASTELLINO. Bei Kaninchen, die täglich 8—10 Tropfen Trichloräthylen bis zum Tode nach 20—60 Tagen einatmeten, fanden sich außer Stauungserscheinungen in Leber, Niere und namentlich Lunge degenerative Veränderungen in Leber und Niere, daneben fettige Infiltration. Leider ist die Konzentration des eingeatmeten Gemisches nicht ohne weiteres ersichtlich.

2. Beim Menschen. Als Symptome wurden von STÜBER erstmalig beschrieben: nervöse Reizerscheinungen, darunter mehrfach Krampfanfälle, Erregungszustände bis zu Tobsuchtsanfällen, auch Schwindel, Kopfschmerz, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Störungen der Herztätigkeit.

Verhütung. Trichloräthyldampf wird leicht von Öl, insbesondere Rosinenkernöl aufgenommen. CARRIEU empfiehlt deshalb in Räumen, die trichloräthylenhaltige Luft enthalten, zum Schutze mit solchen Öl getränkte Siebe aufzuhängen.

Im gewissen Gegensatz dazu weist STÜBER darauf hin, daß Einsatzfilter sich durch Trichloräthylen rasch erschöpfen können. Er hält folgende Vorsichtsmaßnahmen für erwünscht: Vermeidung aller offenen Apparaturen; Auswechslung aller Arbeiter in mindestens halbjährigen Zwischenräumen; Ausschluß von besonders empfindlichen Personen, Süchtigen, Alkoholikern, Jugendlichen unter 18 Jahren und — möglichst — auch weiblichen Arbeitern.

Perchloräthylen.



Nach den älteren Untersuchungen von LAMSON und Mitarbeitern ist Perchloräthylen ein verhältnismäßig wenig giftiger Stoff, der insbesondere weder Leber noch Niere schädigt. Im Gegensatz dazu soll nach BEYER und GERBIS (2), ein tödlich verlaufendes Magenleiden mit Leberentartung auf chronische Einatmung von Perchloräthylen als Hauptbestandteil des Lösungsmittels Tetralix zurückzuführen sein. Es muß dabei freilich dahingestellt bleiben, inwieweit die sonstigen Bestandteile von Tetralix für die Vergiftung verantwortlich sind.

Dichloracetylen.



soll nach ZANGGER (5) entstehen können, wenn chlorierte Kohlenwasserstoffe mit Oxyden zusammen zur Herstellung künstlicher Nebel verwendet werden (BERGER-Mischung u. a.). Da Dichloracetylen aber selbstentzündlich und überhaupt in

reinem Zustand nicht bekannt ist, erscheint diese Möglichkeit kaum wahrscheinlich.

20. Halogenierte Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe.

Bei den halogenierten einkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffen ist zu unterscheiden, ob das Halogen in den Benzolkern oder in die Seitenkette eingetreten ist.

Im ersten Falle bleibt in den Halogenprodukten die narkotische Wirkung der betreffenden Benzolkohlenwasserstoffe mehr oder weniger erhalten, unter gleichzeitiger Steigerung der örtlichen Reizwirkung, so bei *Chlorbenzol*, C_6H_5Cl , und *Dichlorbenzol*, $C_6H_4Cl_2$.

Bei Eintritt des Halogens in die Seitenkette treten die narkotischen Eigenschaften völlig in den Hintergrund gegenüber der außerordentlich gesteigerten Reizwirkung auf die Schleimhäute, insbesondere die des Auges. Diese Reizwirkung ist so stark, daß die betreffenden Stoffe zum Teil als sog. „Tränengase“ im Weltkrieg Verwendung fanden, z. B. *Benzylchlorid*, $C_6H_5CH_2Cl$, *Benzylbromid*, $C_6H_5CH_2Br$, *bromierte Xylole* u. a.

Die Hautreizung durch *chloriertes Naphthalin* ist auf eine noch nicht näher festgestellte Verunreinigung dieses Präparates zurückzuführen. (FL.-Z.)

α -Brombenzyleyanid.



Eigenschaften. Rein farblose Krystalle vom Smp. 29° ; das technische Produkt ist eine braune ölige Flüssigkeit.

Wirkung auf den Menschen.

0,1 mg/cbm: deutlicher aromatischer Geruch, noch kein Reiz.

0,3 mg/cbm: intensiver Geruch, beginnender Reiz, aber ohne Tränen.

0,6 mg/cbm: leichter Augen- und nach 1 Minute schwacher Nasenreiz, nach 1 Minute Tränenfluß, nicht hindernd.

1,2 mg/cbm: nach $1\frac{1}{2}$ Minuten Tränenfluß und leichter Nasenreiz, etwas hinderlich, aber durchaus erträglich.

6,0 mg/cbm: nach wenigen Sekunden Tränen- und Nasenreiz, schwacher Rachenreiz (Speichelfluß), beginnender Hautreiz an der Stirn. Allgemein aber erträglich.

12,0 mg/cbm: sofort Augen-, Nasen- und schwacher Rachenreiz, jedoch noch immer erträglich. Gewöhnung scheint eine Rolle zu spielen.

30,0 mg/cbm: sofort heftiger Reiz, auch der unbedeckten Haut; der Rachenreiz zwingt zum Verlassen des Versuchsraumes.

Die untere Reizgrenze des Stoffes liegt also bei 0,3—0,4 mg/cbm, entsprechend etwa 0,04—0,053 Teilen Dampf : 1 Million Teilen Luft, die Erträglichkeitsgrenze aber erst bei 30 mg/cbm, entsprechend etwa 40 Teilen Dampf : 1 Million.

Nach amerikanischen Angaben soll Brombenzyleyanid in seiner Giftigkeit ungefähr dem Chlor gleichkommen (U. MÜLLER).

21. Phenole.

Der Eintritt der Hydroxylgruppe in den Benzolkern erhöht infolge der größeren Reaktionsfähigkeit dieser Gruppe im allgemeinen die Giftigkeit, während die narkotischen Eigenschaften des Benzols abnehmen.

Phenol, Carbonsäure, C_6H_5OH , ist ein Nervengift mit örtlicher Ätzwirkung.

Eintritt weiterer Substituenten in den Benzolkern oder Hydrierung desselben setzt im allgemeinen die Giftigkeit der Phenole herab. So wirken *Cyclohexanol* (Hexahydrophenol, Hexanol, Adronol, Anol, Sextol), $C_7H_{11}OH$, und *Methylcyclohexanol* (Hexahydrokresol, Methylanol, Heptanol, Hydrolin), $C_7H_{10} \cdot CH_3 \cdot OH$, lähmend auf das Zentralnervensystem; sie sollen giftiger sein als Benzol, sind aber jedenfalls infolge der geringeren Flüchtigkeit weit weniger gefährlich. Die Wirkung des Benzols auf die peripheren Nerven und Muskeln (Zuckungen und Zittern) fehlt; die Blutdrucksenkung ist geringer als bei Vergiftung durch Benzol.

(Nach FL.-Z.)

22. Chinone.

Gelb gefärbte Verbindungen, in denen zwei an ein und demselben Benzolkern stehende Wasserstoffatome durch zwei Sauerstoffatome ersetzt sind. Mehr oder weniger leicht flüchtig. Toxikologisches Interesse haben vorläufig nur die Dämpfe einiger niederer Chinone, wie *Benzochinon*, $C_6H_4 \cdot O_2$, oder α -*Naphthochinon*, $C_{10}H_6 \cdot O_2$. Sie besitzen starke örtliche Reizwirkungen.

Noch nicht bekannt waren bisher gewisse Wirkungen von

Benzochinon.

Formel. $O \cdot C_6H_4 \cdot O$. **Mol.-Gew.** 108.

Darstellung. Durch Oxydation von Hydrochinon oder Anilin.

Eigenschaften. Prismen, gelb; Geruch stechend; leicht mit Wasserdampf flüchtig. Wenig löslich in kaltem, reichlich in heißem Wasser und in organischen Lösungsmitteln. Fp. $115,7^\circ$, D_4 1,307—1,318. Litergewicht des Dampfes 4,5.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Hydrochinonfabrikation; in der Färberei.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Reizstoff für die Schleimhäute.

Vergiftungserscheinungen. Einwirkung der Dämpfe erzeugte bei Arbeitern einer Hydrochinonfabrik bandförmige Braunfärbung der Lidspaltenzone; weiterhin kann es zu Geschwüren auf der Hornhaut, Sensibilitätsverlust, Sehstörungen und sekundären Komplikationen kommen.

(VELHAGEN).

Die bekannten, bei der Anilinschwarzfärberei beobachteten ähnlichen Erscheinungen seitens der Augen dürften wahrscheinlich ebenfalls auf die Einwirkung von Chinondämpfen zurückzuführen sein.

Verhütung. Ventilation, Brillen, fortlaufende Untersuchungen.

23. Alkohole der Fettreihe.

Narcotica, deren Stärke mit dem Molekulargewicht zunimmt, zugleich schwache Zellgifte; geringe Reizwirkung.

Einatmung der Dämpfe kommt nur bei den niedrigeren einwertigen Alkoholen der Fettreihe bis zu etwa 5 Kohlenstoffatomen im Molekül in Frage; die höheren Glieder dieser Reihe, ebenso die zwei- oder mehrwertigen Alkohole sind nur wenig flüchtig, so daß ihre Dämpfe praktisch keine erhebliche schädliche Wirkung entfalten.

Die niedrigsten Homologen, Methylalkohol, Äthylalkohol und die Propylalkohole, sind in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar. Längerdauernde Einatmung auch geringer Konzentrationen kann deshalb, nach Herstellung des

Gleichgewichts im Blut, zu hohen Konzentrationen im Körper führen. Infolge ihrer leichten Löslichkeit werden die Alkohole auch nur langsam durch die Lungen ausgeschieden. Diese langsame Ausscheidung wird jedoch dadurch teilweise wieder ausgeglichen, daß einzelne Alkohole im Organismus oxydiert und abgebaut werden. Dies gilt besonders für den Äthylalkohol; an sich wirkt Äthylalkohol bei sonst gleicher Konzentration stärker narkotisch als Methylalkohol; infolge der außerordentlich raschen Oxydation des Äthylalkohols zu Kohlendioxyd und Wasser ruft aber Einatmung der gewöhnlichen Konzentrationen in der Luft keine erhebliche Vergiftung hervor — im Gegensatz zu Methylalkohol.

Gegen die narkotische Wirkung der Alkohole kann ein gewisser Grad von Gewöhnung eintreten. Diese ist am stärksten beim Äthylalkohol ausgeprägt und beruht wahrscheinlich ebenfalls auf der raschen Oxydation und demgemäß auf der schnelleren Abnahme der Konzentration im Blut, weniger aber in einer veränderten Empfindlichkeit des Nervensystems.

Die Alkohole wirken nicht nur narkotisch, sondern besitzen auch, da sie Fette lösen und Eiweiß fällen, allgemeine Protoplasmawirkungen.

Nach BAER läßt sich die relative Giftigkeit oder richtiger die narkotische Wirksamkeit der niedrigsten Alkohole der Fettreihe durch folgende Zahlen wiedergeben:

Methylalkohol	0,8
Äthylalkohol	1,0
Propylalkohol	2,0
Butylalkohol	3,0
Amylalkohol	4,0

Praktisch ist allerdings Methylalkohol am giftigsten; bei Äthylalkohol wirkt, wie oben erwähnt, die rasche Oxydation im Organismus entgiftend und bei den höheren Gliedern der Reihe wird die Zunahme der Giftigkeit durch die geringere Löslichkeit und Flüchtigkeit ausgeglichen. (FL.-Z.)

Methylalkohol.

In Dampfform eingeatmet Narcoticum, zugleich schweres Nervengift mit Kumulativwirkung. Die Giftwirkung betrifft auch den Sehnerven und die Netzhaut des Auges. (FL.-Z.)

Theorie der Giftwirkung. Nach KEESER ist, wie man bereits annahm, die spezifische Giftwirkung von Methylalkohol mit großer Wahrscheinlichkeit auf den aus ihm entstehenden Formaldehyd zurückzuführen. KEESER fand Formaldehyd in Glaskörper, Liquor und in der Bauchhöhlenflüssigkeit mit Methylalkohol vergifteter Kaninchen. Weiter konnte er den Nachweis führen, daß im Glaskörper frischgeschlachteter Kälber Methylalkohol zu Formaldehyd oxydiert wird; bei Zusatz von Ammoniumcarbonat entsteht aus diesem Hexamethylentetramin. Andererseits traten bei Kaninchen, die Methylalkohol gleichzeitig mit Ammoniumcarbonat erhielten, die für Methylalkohol charakteristischen Organschädigungen nicht ein.

McCORD (1) konnte bei mit Methylalkohol vergifteten Affen, Ratten und Kaninchen nur in einzelnen Fällen Formaldehyd im Urin nachweisen.

Aufnahme von Methylalkoholdämpfen durch die Haut ist möglich; die hierzu nötigen Konzentrationen werden allerdings in der Praxis kaum erreicht.

Vergiftungserscheinungen. Akute Vergiftung beim Tier. *Affe*. Konzentrationen von 1000—40000 Teilen Dampf in 1 Million Teilen Luft entsprechend etwa 1,3 bzw. 52 mg/l waren in allen Fällen tödlich, und zwar die schwächsten Konzentrationen nach insgesamt 41stündiger Einwirkung, die stärkste bereits nach 4 Stunden langer Einatmung (McCord).

Äthylalkohol.

Einatmung des Dampfes bewirkt zuerst Erregung, dann Lähmung des Zentralnervensystems. (FL.-Z.)

Propylalkohole.

n-Propylalkohol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, und *Isopropylalkohol*, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, erzeugen bei Einatmung mäßigen örtlichen Reiz; sie wirken qualitativ wie Äthylalkohol, aber stärker. Infolge ihrer verhältnismäßig geringen Flüchtigkeit und Löslichkeit tritt diese stärkere Wirkung bei Einatmung aber praktisch kaum in Erscheinung. Isopropylalkohol ist weniger giftig als *n-Propylalkohol*. (FL.-Z.)

Butylalkohole.

n-Butylalkohol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, *sekundärer Butylalkohol*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_3$, *Isobutylalkohol*, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, und *tertiärer Butylalkohol*, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$, wirken qualitativ wie Äthylalkohol, quantitativ rein zahlenmäßig stärker, praktisch aber bei Einatmung infolge ihrer schwereren Löslichkeit und Flüchtigkeit kaum giftiger. (FL.-Z.)

n-Butylalkohol enthaltende Lösungsmittel können Bindehautentzündungen hervorrufen. Näheres s. bei „Lösungsmittel“ (KRÜGER).

Amylalkohole.

Bei Einatmung des Dampfes treten die narkotischen Eigenschaften hinter der örtlich reizenden Wirkung auf die Schleimhäute und der sonstigen allgemeinen Giftwirkung zurück. (FL.-Z.)

Allylalkohol.



Die örtliche Reizwirkung tritt gegenüber der narkotischen in den Vordergrund. (FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen beim Tier. Gewerbliche Vergiftungsfälle gaben Veranlassung, die Giftigkeit der Substanz bei Einatmung im Tierversuch zu prüfen. *Affen*, *Kaninchen* und *Ratten* wurden 7 Stunden lang Konzentrationen von 50, 200 und 1000 Teilen Allylalkohol auf 1 Million Teile Luft, entsprechend etwa 0,12, 0,5 und 2,5 mg/l ausgesetzt. Bei den hohen Konzentrationen trat der Tod meist in 3—4 Stunden ein. Die niedrigeren Konzentrationen bewirkten Schädigungen, die erst nach mehreren Tagen zum Tode führten. Auch Konzentrationen weit unter 50 Teilen : 1 Million waren noch gefährlich, solche unter 5 Teilen : 1 Million entsprechend 0,012 mg/l erzeugten nur noch leichte Schleimhautreizungen. Die akuten Erscheinungen der Vergiftung waren: Erbrechen, Diarrhöe und Lungenödem. Die Sektion bewies den Reizstoffcharakter des Allylalkohols: Entzündungen und Hämorrhagien besonders in Lunge und Darmkanal [McCord (2)].

24. Halogenierte Alkohole der Fettreihe.

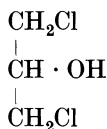
Bei den Halogenverbindungen, die sich von zwei- und dreiwertigen Alkoholen der Fettreihe ableiten, also außer Halogen noch Hydroxyl enthalten, tritt die narkotische Wirkung zurück gegen die sonstige Schädigung des übrigen Nervensystems, des Kreislaufs und Stoffwechsels. (FL.-Z.)

Äthylenchlorhydrin.



Schweres Nerven- und Stoffwechselgift mit Latenzwirkung, gleichzeitig Reizstoff für die betroffenen Schleimhäute. (FL.-Z.)

Dichlorhydrin, β,β -Dichlorisopropylalkohol,



Narcoticum von mäßiger Stärke mit gleichzeitig schädigender Wirkung auf Herz und Nervensystem. (FL.-Z.)

Die seinerzeit beschriebene Vergiftung durch „Enodrin“ ist nach neueren Feststellungen nicht auf Dichlorhydrin, sondern auf Monochlorhydrin zurückzuführen (KAMINSKI und SEELKOPF).

25. Äther.

Die drei niedrigsten Äther der Fettreihe, der *Methyl-, Äthyl- und Propyl-äther*, wirken bei Einatmung lähmend auf das Zentralnervensystem und führen je nach der eingeatmeten Konzentration mehr oder weniger rasch Betäubung bzw. allgemeine Narkose herbei. Zugleich reizen sie leicht die Schleimhäute.

Bei den *Äthern ungesättigter Alkohole* ist die Reizwirkung stärker ausgeprägt.

Mit zunehmendem Molekulargewicht nimmt die Flüchtigkeit der Äther und damit ihre Wirkung ab.

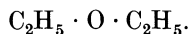
Die *Dihalogenderivate des Methyläthers*, so *Dichlordimethyläther*, $\text{ClCH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, und *Dibromdimethyläther*, $\text{BrCH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Br}$, sind starke Reizstoffe von hoher Giftigkeit; ihre narkotische Wirkung tritt demgegenüber völlig zurück. (FL.-Z.)

Dimethyläther,



findet neuerdings vielfach Anwendung in der Kälteindustrie.

Diäthyläther.



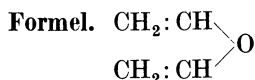
Vergiftungserscheinungen beim Tier. *Kaninchen.* Hier gilt als narkotisch eine Konzentration von etwa 65—300 mg/l entsprechend etwa 21500—100000 Teilen Dampf : 1 Million, als tödlich eine Konzentration von etwa 320 mg/l

entsprechend 106500 Teilen Dampf : 1 Million. KÄRBER und LENDLE haben weiter festgestellt, daß das Maximum der erregenden Wirkung auf die Atmung bei einer Konzentration von 60 mg/l entsprechend etwa 20000 Teilen Dampf : 1 Million liegt; nimmt diese Konzentration ab oder zu, so wird die Atemerregung schwächer. Höhere Konzentrationen, bei denen der Cornealreflex erlischt, führen zu Atemstillstand.

Bestimmung. KÄRBER empfiehlt folgende Methode in Anlehnung an die bekannte von v. SOMOGYI: Durchleiten durch Kaliapparate, die mit einer Mischung aus 5 ccm n/10-Kaliumdichromatlösung und 7 ccm konzentrierter Schwefelsäure gefüllt sind. Hierbei wird der Äther zu Essigsäure oxydiert. Der Überschuß an Dichromatlösung wird rücktitriert.

Eingehender untersucht wurde neuerdings

Divinyläther.



Mol.-Gew. 70,06.

Darstellung. Durch Behandlung von $\beta\beta'$ -Dichlordiäthyläther mit geschmolzenem Ätzkali bei 200—250°.

Eigenschaften. Flüssigkeit, Kp. rein 28,2—28,5°. D_{20} 0,77. Litergewicht des Dampfes 2,91. Geruch süßlich, ähnlich wie Äther, aber nicht scharf. Ebenso leicht entzündlich und explosiv wie Äthyläther; Flamme raucht mehr als bei Äther. Neigt zur Zersetzung an Luft und Licht, namentlich bei Gegenwart von Säure. Alkali verhütet bzw. verzögert die Zersetzung. Bei dieser bilden sich Formaldehyd und Ameisensäure.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Narcoticum, etwa dreimal so wirksam wie Diäthyläther hinsichtlich der erforderlichen Menge, Schnelle des Eintritts der Narkose und Erholung. Von der Darstellung etwa noch vorhandene Reste von gechlortem Äther wirken stark reizend (LEAKE, KNOEFEL und GUEDEL).

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier.

Maus.

Millimol/l	mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Dauer der Ein- wirkung	Wirkung
1,35—1,75	95—120	33000—43000	10 Min.	Geringste narkotische Grenzkonzentration, kurze Exzitationsperiode, rasche Ataxie. Eintritt der Narkose binnen 30—70 Sekunden
6	420	145000	10 Min.	Erholung binnen 40 Sekunden; anscheinend tödliche Grenzkonzentration

Diese Zahlen liegen erheblich niedriger als die früher mit einem unreinen Präparat vom Kp. 36—39° von LEAKE und MEY YU CHEN gefundenen, wonach eine Konzentration von 336 mg/l bei Mäusen erst nach 60 Minuten Narkose erzeugte.

Hund. Divinyläther in Mischung mit Sauerstoff narkotisierte rascher als ein entsprechendes Diäthyläthergemisch (KNOEFEL, GUEDEL und LEAKE).

2. Beim Menschen.

Tropfmethode: Nach 4 Minuten teilweise Narkose; nach 9 Minuten völlig bewußtlos; nach 10 Minuten Narkose; 2 Minuten nach Entfernung der Maske wieder bei vollem Bewußtsein. Nach einigen Tagen erneut 18 Minuten lang Einatmung: 5 Minuten lang anhaltende völlige Bewußtlosigkeit.

Die Narkose tritt rascher und nach geringeren Mengen ein als bei Diäthyläther (LEAKE, KNOEFEL und GUEDEL).

Erstmalig geprüft wurde die Wirkung von

Äthylenglykolmonoäthyläther.

(Glykolmonoäthyläther, Äthylglykol, Cellosolve.)

Formel. $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ Mol.-Gew. 90,01.



Darstellung. Durch Äthylierung von Glykol.

Eigenschaften. Flüssigkeit, farblos, neutral; Geruch sehr schwach, nicht unangenehm. Mit Wasser mischbar. Rein: Kp₇₅₁ 134,8; D₂₀ 0,923. Kp. des technischen Produktes 126—138°, D₂₀ 0,932. Flammpunkt 40°. Verdunstet auf Filtrierpapier 43mal langsamer als die gleiche Raummenge Äthyläther.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung als Lösungsmittel für Celluloseester und Harze.

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. Mit „Cellosolve“ gesättigte Luft (0,6% entsprechend etwa 22 mg/l) rief bei *Meerschweinchen* Schwäche und Atemnot hervor; nach 24 Stunden trat der Tod ein (Lungenödem).

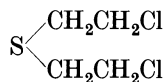
2. Beim Menschen. Da der Dampfdruck gering ist, ist bei gewöhnlicher Temperatur die Entstehung einer giftigen Konzentration kaum zu befürchten (WAITE, PATTY und YANT).

26. Geschwefelte Alkohole und Äther.

In den *Mercaptanen* und *Thioäthern* ist der Schwefel chemisch ungesättigt. Auch biologisch verhält er sich als „ungesättigt“ und entwickelt demgemäß eine besondere Reaktionsfähigkeit im Organismus. Diese Wirkung des Schwefels betrifft bei den einfachen Mercaptanen, wie z. B. *Äthylmercaptan*, $\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$, und Thioäthern, wie z. B. *Dimethylsulfid*, $\text{CH}_3 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_3$ vornehmlich das Zentralnervensystem. Die Disulfide, wie *Diäthylsulfid*, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, sind weniger wirksam als die einfachen Sulfide.

Eintritt von Halogen verstärkt die Reizwirkungen der geschwefelten Alkohole und Äther unter Herabsetzung ihrer narkotischen Eigenschaften. Dies ist z. B. der Fall bei *Perchlormethylcaptan*, $\text{CCl}_3 \cdot \text{S} \cdot \text{Cl}$. Im *Dichlordiäthylsulfid* ist die Zellgiftwirkung ganz besonders ausgeprägt. (FL.-Z.)

Dichlordiäthylsulfid.



Schweres Zellgift, insbesondere für Epithelzellen, Capillaren und Nerven. Angriffspunkte für die Wirkung des Dampfes von Dichlordiäthylsulfid sind die Zellen der Schleimhäute von Atemwegen und Auge, ferner die äußere Haut.

Es bringt alle diese Zellen zum Absterben; gleichzeitig verursacht es nachhaltende, oft Wochen bis Monate andauernde und verminderte Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einflüsse jeder Art (sog. „Pathobiose“ nach HEUBNER).

Die Theorie der Vergiftung ist noch nicht klargestellt. In Frage könnten kommen intracelluläre Zersetzung — entweder hydrolytisch unter Abspaltung von Salzsäure oder aber unter Bildung von Oxydations- oder anderen zellfremden Reaktionsprodukten. Speziell die Bildung von Geschwüren wird auf die Reaktion des lipoiden Präparates mit den Aminogruppen der Zellbausteine zurückgeführt. Eine dritte Annahme geht dahin, daß Dichlordiäthylsulfid als ganzes Molekül wirkt, und zwar im Sinne eines Capillargiftes.

Die Schädigung der Capillaren äußert sich in Erweiterung und abnormer Durchlässigkeit. Infolgedessen entstehen auf der äußeren Haut Blasen, auf der Schleimhaut der oberen Atemwege und der größeren Bronchien fibrinöse Ausschwitzungen (Pseudomembranen), in den tieferen Bronchien dagegen kommt es bald zu eitriger Sekretion. Die Wirkung betrifft auch die Bindehaut des Auges. Daneben erscheinen infolge der Schädigung der Gefäßwandungen allenthalben Blutaustritte. Die örtlichen Kreislaufstörungen und Zellschädigungen hemmen die Abwehrkräfte des Organismus und begünstigen das Entstehen sekundärer Infektionen.

Durch die geschädigten Eingangspforten gelangt das Gift ins Blut und von hier aus löst es resorptiv Störungen, namentlich von seiten des Kreislaufs, auch der Verdauung und des Nervensystems aus. Auch das Blut selbst wird geschädigt; insbesondere kommt es zu Zerfall der roten Blutkörperchen. Die Hartnäckigkeit der durch Dichlordiäthylsulfid verursachten Schädigungen führt zu allgemeinem toxischen Stoffzerfall, Fettschwund, Degeneration und Atrophie von Herz und Leber, Ablagerung von Abnutzungspigment. (FL.-Z.)

Vergiftungsmöglichkeiten. DITMAR hält es für möglich, daß sich beim Vulkanisieren von Kautschuk durch Einwirkung von Schwefelchlorür auf äthylenhaltiges Benzol im Lichte Dichlordiäthylsulfid bilden könne und sucht hierin möglicherweise die Ursache der bekannten Massenvergiftung durch Benzol in Wiener Neustadt. Diese Annahme erscheint jedoch nach dem ganzen Verlauf jener Vergiftungen höchst unwahrscheinlich.

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung. 1. Beim Tier. Hier hat RICHTERS wertvolle, meist auf eigenen Beobachtungen beruhende Ergänzungen der bereits bekannten Tatsachen geliefert:

Pferd. Schwellung von Lippen- und Maulschleimhaut, Speichelfluß; hochgradige Schwellung von Augenlidern und Bindehaut, Hornhauttrübung, Iritis. Schleimig-eitriger Nasenausfluß, Schwellung der Lymphknoten im Kehlgang. Selten Husten, zuweilen Bronchitis und Bronchopneumonie mit Fieber. Puls und Atmung bisweilen kaum beeinträchtigt. In einigen Fällen taumelnder Gang, unter Umständen Tod nach 20—36 Stunden. Gelegentlich Lähmung der Ohren. Bei unmittelbarer Berührung des flüssigen Stoffes mit der Haut schwerheilende Geschwüre. Im allgemeinen ist das Pferd gegen Dichlordiäthylsulfid empfindlicher als der Mensch, insbesondere hinsichtlich der Wirkung auf die Haut.

Hund. Neben den bekannten allgemeinen Symptomen nennt RICHTERS noch Brechreiz und häufiges Würgen und Erbrechen, oft tagelang anhaltend und bei jeder Futteraufnahme neu auftretend. Der Hund verliert auch regelmäßig den Geruchssinn, der erst allmählich wiederkehrt; ob in vollem Umfang, ist fraglich.

Taube. Im wesentlichen treten nur Schädigungen der Luftwege (Stridor, Dyspnoe) ein; das Auge ist durch die Nickhaut weitgehend geschützt, ebenso der Körper durch das Federkleid bzw. die starke Entwicklung der Epidermis an Schnabel und Ständern.

2. Beim Menschen. Eine eindrucksvolle Schilderung von dem Verhalten der Kranken gibt BÜSCHER (2) als Ergänzung des bereits bekannten Bildes. Als besonders charakteristisch bezeichnet er die tonlose Sprache in Verbindung mit katarrhalischen Erscheinungen.

Konzentrierte Schwaden wirken nicht nur auf die Atemorgane und die Augen, sondern auch auf die gesamte Körperhaut, die nach einigen Stunden krebsrot entzündet ist; in solchen Fällen ist der Ausgang meist rasch tödlich.

Bei Kranken mit größeren Hautschädigungen auf Brust und Rücken finden sich sehr häufig auch Ödeme der unteren Augenlider.

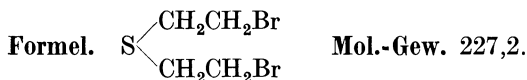
b) Chronische Vergiftung. Hierüber war bisher nichts bekannt. BÜSCHER konnte bei Personen, die längere Zeit mit Dichlordiäthylsulfid umgegangen waren, folgende Erscheinungen beobachten: Gesicht etwas gedunsen, heisere, fast tonlose Stimme, gerötete, gelblich durchschimmernde Augen, Lider manchmal geschwollen, sehr starke Abmagerung. Der Allgemeineindruck war der einer großen Hinfälligkeit. BÜSCHER charakterisiert diese chronische Vergiftung als langsame, fast unmerklich eintretende Schädigung im Gesamtstoffwechsel von sehr langer Beständigkeit, auch bei bester Ernährung. Sie wird namentlich bei Leuten über 50 Jahren beobachtet, im Gegensatz zu Arbeitern im mittleren Lebensalter. Die Erscheinungen zeigen sich schon nach 2 Monate langer Beschäftigung.

Behandlung. Gegen die Hautschädigungen empfiehlt BÜSCHER eine Heilsalbe Yperit II, die jedoch ihrer Zusammensetzung nach auf die Dauer kaum haltbar sein kann, sich vielmehr ziemlich rasch zersetzen dürfte. Bei sekundärer frischer Lues zeigten Dichlordiäthylsulfidschädigungen der Haut sehr schlechte Heilungstendenz; erst bei spezifisch antisiphilitischer Behandlung erfolgte auffallend rasche Heilung.

Bei Bronchitisformen infolge von häufigem Einatmen geringster Spuren Dichlordiäthylsulfid wird zeitweilige Entfernung aus den betreffenden Betrieben und Darreichung von Jodkalium empfohlen (BÜSCHER).

Verhütung. Die Arbeiter sind grundsätzlich nicht länger als $\frac{1}{2}$ Jahr in den Betrieben zu belassen wegen des drohenden toxischen Stoffwechselerfalles. Alle Arbeiter sind alle 4 Wochen zur Kontrolle zu wiegen (BÜSCHER).

Dibromdiäthylsulfid.



Darstellung. Analog wie die Chlorverbindung.

Eigenschaften. Rein Krystalle, Fp. 31° , Kp. etwa 240° unter Zersetzung. D 2,05. Flüchtigkeit etwa 400 mg/cbm.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Wie Dichlordiäthylsulfid; Giftigkeit an sich stärker, dafür aber Flüchtigkeit geringer.

Wurde vom Ausland auf seine Eignung als Kampfstoff an Stelle der Chlorverbindung geprüft, aber wieder verlassen, da weniger flüchtig und leichter mit Wasser zersetzlich als jene (U. MÜLLER).

27. Ester.

Ester sind meist viel flüchtiger als ihre Komponenten, die entsprechenden Alkohole und Säuren.

Die Flüchtigkeit der Ester nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab, in gleichem Maße im allgemeinen auch die Gefährlichkeit ihrer Dämpfe in der Praxis.

Der Mechanismus der Wirkung der Ester ist in seinen Einzelheiten noch nicht völlig klargestellt. Als Narkotica wirken sie mehr oder weniger als ganze Moleküle; es sind hierbei in hohem Grade physikalische Eigenschaften maßgebend außer der Flüchtigkeit: die Wasserlöslichkeit, die Lipoidlöslichkeit und die Zersetzlichkeit durch Wasser (Hydrolyse).

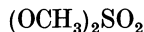
Für die Stärke der Gesamtwirkung scheint nicht nur der Charakter der in dem Ester vorhandenen Säure, sondern auch der des Alkohols wesentlich zu sein.

Durch besonders hohe Giftwirkung ausgezeichnet sind die niedrigsten aliphatischen Ester der Schwefelsäure, so z. B. Dimethylsulfat, ebenso die Methylmonohalogenide, die als Ester des Methylalkohols mit Halogenwasserstoffsäuren angesehen werden können; vgl. den Abschnitt „Methylmonohalogenverbindungen“. Ameisensäureester sind giftiger als die Ester höherer Fettsäuren. Eintritt von Halogen in den Säurerest aliphatischer Ester erhöht im allgemeinen deren Reizwirkung. Eine Sonderstellung hierbei nehmen gewisse halogenierte niedrige Ameisensäureester ein: infolge ihrer Fähigkeit, Phosgen u. dgl. abzuspalten, sind sie erheblich giftig.

Geringere Bedeutung als die bei der Hydrolyse der Ester entstehenden Säuren haben die dabei abgespaltenen Alkohole; ihre Konzentration ist zu schwach, um wesentliche narkotische Wirkungen zu entfalten. Wo solche Wirkungen nach Einatmung von Esterdämpfen auftreten, werden sie wohl nur durch das unzersetzte Estermolekül ausgelöst sein. Eine besondere Stellung nehmen die Methylester ein, die im allgemeinen stärker giftig wirken als die entsprechenden Homologen. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist noch nicht klargestellt, vermutlich spielt hier die Bildung von Formaldehyd eine Rolle. Die Giftigkeit dieser und gewisser anderer Ester ist aber unabhängig von ihrer narkotischen Wirkung.

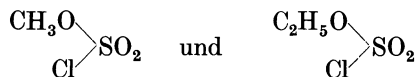
(Nach FL.-Z. und neueren, noch unveröffentlichten Untersuchungen von FLURY und W. WIRTH.)

Dimethylsulfat.



Starkes Ätzgift für alle Schleimhäute, insbesondere für die Atemorgane; zugleich zentral angreifendes Nervengift. Wird auch von der Haut resorbiert. (FL.-Z.)

Chlorsulfonsäureester.



Reizstoffe mit vorwiegender Wirkung auf die oberen Atemwege. Die Wirkung ist wenigstens zum Teil bedingt durch die Abspaltung von Chlorwasserstoff bzw. Chlorsulfonsäure unter dem Einfluß der Luftfeuchtigkeit. (FL.-Z.)

Ester der salpetrigen Säure und Salpetersäure.

Im allgemeinen typische Nitritwirkung. Während der Einatmung vorübergehende Erweiterung der Blutgefäße unter Senkung des Blutdrucks. Bei fortgesetzter Einatmung auch zentrale Reizerscheinungen. Nach stärkerer oder längerer Einwirkung Methämoglobinbildung. Hierher gehören z. B. *Äthylnitrit*, $C_2H_5 \cdot O \cdot NO$, *Amylnitrit*, $C_5H_{11} \cdot O \cdot NO$, *Nitroglycerin*, $C_3H_5(ONO_2)_3$.

Äthylnitrat, $C_2H_5 \cdot ONO_2$, dagegen soll lediglich als Narcoticum ohne schwerere Folgeerscheinungen wirken. (FL.-Z.)

Amylnitrit.

Beachtenswert für den Mechanismus der Wirkung sind folgende Feststellungen: Beim Tier (Hund, Kaninchen) wird die blutdrucksenkende Wirkung durch die Reizwirkung verdrängt. Demgemäß tritt z. B. beim Hund infolge Reizung der oberen Atemwege stets Erhöhung des Blutdruckes ein, ferner Bradykardie und Senkung der Atmung. Wird dagegen der Reiz durch Cocainisierung der oberen Atemwege und Narkose ausgeschaltet, so erfolgt Blutdrucksenkung, allerdings erst nach Einatmung verhältnismäßig großer Mengen (15—30 Tropfen) [DAUTREBANDE (1)].

Besonders giftig ist rohes Amylnitrit (GERHARDT).

Ameisensäureester.

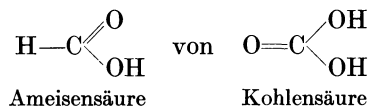
Alle flüchtigen Ameisensäureester lähmen bei Einatmung das Zentralnervensystem; zugleich reizen sie die Schleimhäute. Sie sind wesentlich giftiger als die entsprechenden Essigsäureester bzw. als die Essigsäureester überhaupt. Reizwirkung und Giftigkeit steigen im allgemeinen mit dem Molekulargewicht. Die Ameisensäureester sind also keineswegs harmlose Stoffe. Da die Ameisensäure nicht nur als Säure reagieren kann, sondern auch als Aldehyd, ist die Möglichkeit einer intracellulären Aldehydabspaltung nicht ausgeschlossen.

(FL.-Z.)

Nähere Untersuchungen liegen bisher vor über den *Methyl-*, *Äthyl-*, *n-Butyl-* und *i-Amyl-*ester, sowie über *Cyclohexanol-* und *Methylcyclohexanolformiat*.

Chlorameisensäureester.

Die chlorierten Ameisensäureester werden gelegentlich auch als Chlorkohlensäureester bezeichnet und in diesem Falle statt von



abgeleitet.

Im Hinblick auf Entstehung und Wirkung ist jedoch die Bezeichnung Chlorameisensäureester vorzuziehen.

Die Chlorameisensäureester sind starke Reizstoffe für alle Schleimhäute, insbesondere auch für die tiefen Atemwege. Ihre Giftwirkung nimmt mit dem Eintritt von Chloratomen in das Molekül erst rasch, dann langsamer zu, während die Reizwirkung sich entsprechend verringert. Bei gleicher Anzahl von Chloratomen im Molekül sind die Abkömmlinge der Chlorameisensäure giftiger als die der Ameisensäure, also z. B. ist $Cl \cdot CO \cdot O \cdot CH_2Cl$ giftiger als $H \cdot CO \cdot O \cdot CHCl_2$.

(FL.-Z.)

Untersuchungen liegen bisher vor über den *Methylester*, $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$, den *Monochlormethylester*, $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, *Dichlormethylester*, $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CHCl}_2$, und den als Kampfstoff benutzten *Perchlormethylester*, $\text{Cl} \cdot \text{COO} \cdot \text{CCl}_3$.

Über *Cyanameisensäureester* s. bei Cyanverbindungen.

Essigsäureester.

Die Ester der Essigsäure besitzen fast durchweg einen außerordentlich charakteristischen, nicht unangenehmen „Fruchtäther“-Geruch. In Dampf-Form eingeatmet wirken sie sämtlich narkotisch und zugleich mehr oder weniger reizend, und zwar nehmen diese Wirkungen wie bei den Ameisensäureestern, mit steigendem Molekulargewicht deutlich zu.

Bisher wurden näher untersucht *Methylacetat*, *Äthylacetat*, *n-Propylacetat*, *n-Butylacetat*, *Amylacetat*, *Cyclohexanolacetat*, neuerdings auch *Methylglykol-* und *Benzylacetat*.

Die Ester der Monohalogenessigsäuren, wie z. B. *Bromessigsäuremethyl-* oder *Jodessigsäureäthylester*, $\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{COOCH}_3$ bzw. $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, sind überaus starke Reizstoffe, namentlich für die Augen; die narkotische Wirkung tritt dabei völlig in den Hintergrund. (FL.-Z.)

Essigsäuremethylester.

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung. 1. Beim Tier. Neuere Untersuchungen von REUS ergaben folgendes:

Handelspräparat (Kp 55—80°):

Maus (ruhendes Gasmisch). Bei einer Konzentration von 24 mg/l entsprechend etwa 7000 Teilen Dampf : 1 Million Luft traten nach $7\frac{1}{4}$ Stunden Gleichgewichtsstörungen auf, nach $7\frac{1}{2}$ Stunden Seitenlage, nach $7\frac{3}{4}$ Stunden tiefe Narkose. Geringere Konzentrationen wurden $8\frac{1}{2}$ Stunden lang ertragen, ohne daß narkotische Wirkungen oder Nachwirkungen eintraten. Bei höheren Konzentrationen starb ein hoher Prozentsatz der Versuchstiere.

Katze (strömendes Gasmisch): Erst eine Konzentration von 56 mg/l entsprechend etwa 19000 Teilen : 1 Million bewirkte nach etwa $3\frac{3}{4}$ Stunden Seitenlage und nach 4—5 Stunden tiefe Narkose. Höhere Konzentrationen führten meist zum Tode. Soweit die Tiere überlebten, erfolgte die Erholung nur langsam.

2. Beim Menschen. Einatmung des Dampfes von zufällig auf dem Arbeitstische vergossenem Ester (etwa 30 ccm) führte nach $\frac{3}{4}$ Stunden zu starkem Kopfschmerz und etwa 6 Stunden anhaltender erheblicher Schläfrigkeit.

b) Chronische Vergiftung. Beim Tier. *Katze*. *Reines Präparat* (Kp. 55—57°): Einatmung einer Konzentration von rund 20 mg/l entsprechend etwa 6600 Teilen : 1 Million 8 Tage lang je 6 Stunden bewirkte Augenreiz und zunehmende Müdigkeit, wurde aber im allgemeinen ohne größere Nachwirkungen ertragen; nur ein Tier starb bereits am 5. Tage.

Essigsäureäthylester.

Vergiftungserscheinungen beim Menschen. Während bisher über ernstere Schädigungen durch Einatmung der Dämpfe in der Literatur nichts bekannt war, berichtet ALTHOFF über eine tödlich verlaufene Vergiftung eines Anstreichers, der das Innere eines Benzoltankwagens mit einer 80% Essigäther enthaltenden

Farbe angestrichen hatte und tot im Tankwagen gefunden wurde. Die *Sektion* ergab starke Gefäßinjektion der oberen Luftwege, punktförmige Blutungen unter Epikard und Pleura, frische Gastritis mit Blutaustritt in den Magen, Stauung in Milz und Nieren; Blut flüssig; starker Geruch aller Leichenteile nach Essig-äther.

Essigsäure-n-butylester.

Die Dämpfe von n-Butylacetat enthaltenden Lösungsmitteln riefen nicht nur Bindehautentzündungen, sondern auch Kopfschmerz und Magenbeschwerden hervor, die vornehmlich auf den Ester zurückgeführt wurden. Näheres siehe bei „Lösungsmittel“ (KRÜGER; WEBER und GEOFFROY).

Essigsäureisoamylester.

Nach neueren Anschauungen ist die Belästigung durch Dämpfe von Amylacetat größer als die tatsächliche Gefährlichkeit.

Vergiftungserscheinungen. a) Akute Vergiftung beim Tier. Neuere Versuche von HAGENMILLER mit einem 91%igen Amylacetat (Kp. 139—141°), wie es zur Speisung von Hefnerlampen verwendet wird, ergaben folgendes:

Maus (ruhendes Gasgemisch).

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Taumeln	Seiten- lage	Reflex- losigkeit	Nach- wirkungen
		nach Minuten			
10	2000	—	—	—	Nur etwas benommen
20	4000	190—280	220—318	260—375	Rasch erholt
30	6000	18—30	40—90	67—150	Erholt nach 1/2—3/4 Std.
37	7000	4—20	16—40	71—94	Erholt nach 1—1 1/2 Std.

Katze (strömendes Gasgemisch).

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Dauer der Einatmung in Minuten	Taumeln	Seiten- lage	Reflex- losigkeit	Nach- wirkungen
			nach Minuten			
15,4	3000	360	335	—	—	Sofort erholt
33,7	6300	306	68—106	150—175	200—204	Erholung in einigen Stunden
56,4	? ¹	115	28—30	55—60	75—85	Erholung nach 2—3 Tagen

Diese Zahlen zeigen eine nicht unerheblich stärkere narkotische Kraft des Esters als die früheren Versuche von LEHMANN.

Der Speichelfluß war bei den niedrigen Konzentrationen gering, aber lange anhaltend, bei den höheren sehr stark, jedoch nur von etwa 20—30 Minuten

¹ Oberhalb 37 mg/l ist wegen der beschränkten Flüchtigkeit des Esters keine genaue Konzentrationsangabe mehr möglich; immerhin ist der Versuch insofern von Bedeutung, als damit die Verhältnisse beim Spritzverfahren nachgeahmt werden sollten.

Dauer. Weiter bestanden Augenreiz (in einem Falle „rotbraune Flüssigkeit“ im Auge) und an Hornhauttrübung erinnernde Erscheinungen, Krämpfe und nachfolgendes Erbrechen.

b) Chronische Vergiftung. *Katze* (strömendes Gasgemisch): Einatmung einer Konzentration von 10 mg/l entsprechend etwa 2000 Teilen Dampf in 1 Million 6 Tage lang je 8 Stunden bewirkte nur zum Schluß jeweils geringe Müdigkeit. Anscheinend trat allmählich Gewöhnung ein. Nachwirkungen waren, abgesehen von leichten Nierenschädigungen in einzelnen Fällen (Eiweiß), nicht erkennbar (HAGGENMILLER).

Neu untersucht wurde die Wirkung von

Methylglykolacetat.

Formel. $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot \text{COCH}_3$. **Mol.-Gew.** 118,1.

Eigenschaften. Flüssigkeit, Reaktion neutral, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar. Geruch schwach. D_4^{20} 1,0. Kp. (techn.) 138—152°. Flüchtigkeit bei 20° etwa 14 mg/l. Litergewicht des Dampfes 4,92.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Wirkt bei Einwirkung narkotisch, zugleich aber sekundär als heftiges Protoplasmagift, ähnlich wie Äthylenoxyd, Äthylenchlorhydrin und andere Äthylenabkömmlinge.

Als Dampf oder in Form von Nebel eingeatmet ist also Methylglykolacetat durchaus kein harmloser Stoff, wie bisher angenommen wurde. Es ist dann vielmehr erheblich giftiger als Methylalkohol.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung als Lösungsmittel für Celluloseester und Harze. (Spritzverfahren!)

Vergiftungserscheinungen beim Tier. a) Akute Vergiftung.

Katze (strömendes Gasgemisch).

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Versuchsdauer in Minuten	Nachwirkung
4,8	1000	420	Zunächst etwas müde, überlebt ohne erkennbare Schädigung
6,9	1400	420	Krank; Tod nach 4 bis 15 Tagen unter mehr oder minder starker Ab- magerung
11,2	2300	420	Tod nach 2—3 Tagen
13,5	2800	210	Tod nach 5—9 Tagen
	2800	420	Tod nach 8—30 Tagen

Die Tiere zeigten mehr oder weniger starken Speichelfluß, manchmal Brechreiz. Nach Beendigung des Versuches meist matt und schläfrig. Die Freßlust nahm allmählich ab, die Tiere wurden apathisch bis zum Tode. Gewichtsabnahme bis 30%. *Sektion:* im meist schlaffen Herz stets ungeronnenes Blut. Im Gehirn starke Hyperämie, aber keine Blutungen. Der Lungenbefund (Hyperämie, Ödem, Emphysem, Bronchopneumonie) machte mehr den Eindruck einer nur mittelbaren Schädigung.

b) Chronische Vergiftung. *Katze* (strömendes Gasgemisch). Einatmung einer Konzentration von 1,2 mg/l entsprechend etwa 250 Teilen Dampf in 1 Million 6 Tage lang je 7 Stunden erzeugte nur mehr oder weniger Reiz, war aber ohne Nachwirkung (HESSE).

Neu untersucht wurde ferner

Benzylacetat.

Formel. $C_6H_5CH_2O \cdot COCH_3$. **Mol.-Gew.** 150,08.

Darstellung. Durch Veresterung von Benzylacetat mit Essigsäure oder durch Einwirkung von Kaliumacetat auf Benzylchlorid in alkoholischer Lösung.

Eigenschaften. Flüssigkeit, farblos, Geruch birnartig. Kp. 215—216°. D_4^{20} 1,055. In Wasser zu etwa 0,02—0,03% löslich. Flüchtigkeit bei 20° etwa 1,3 mg/l; verdunstet fast 400mal langsamer als Äthyläther. Litergewicht des Dampfes 6,25.

Vergiftungsmöglichkeiten. Bei der Verwendung als Lösungsmittel für Nitrocellulose.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Sehr schwaches Narcoticum, als Nebel eingeatmet aber von erheblicher Reizwirkung. (Spritzverfahren!)

Vergiftungserscheinungen. 1. Beim Tier. a) Akute Vergiftung.

Maus (ruhendes Gasgemisch).

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Taumeln	Seitenlage	Völlige Reflex- losigkeit	Tod
		nach Stunden			
0,5	80	30—60	43—87	47—90	Nach 47—90 Std. Spätestens 10 Std. nach Versuchsende
1,3	210	7—13	8—17	9—17	

Sektion: Hyperämie und Ödem der Lunge.

Maus (strömendes Gasgemisch).

mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Dauer der Einwirkung in Stunden	Wirkung
1,1	180	10	Nur vermehrte Atmung; überleben
1,5	250	9—16	Taumeln nach 7½ bis 6 Std., Seitenlage nach 8—15 Std., Reflexlosig- keit nach 8½ bis 15¼ Std., Tod im Versuch oder spätestens 15 Std. später.

b) Chronische Vergiftung (strömendes Gasgemisch). *Katze*. Einatmung einer Konzentration von 1,1 mg/l entsprechend etwa 180 Teilen in 1 Million Teilen Luft 8 bis 9½ Stunden täglich 7 Tage lang: infolge Gewöhnung

allmählich abnehmender Speichelfluß, zunehmende Schläfrigkeit, zum Schluß schwache Eiweißreaktion im Harn (W. MÜLLER).

2. Beim Menschen. Vergiftungen sind bisher noch nicht bekannt geworden.

Jodessigsäureäthylester.

Über diesen, im Weltkrieg von englischer Seite benutzten starken Augenreizstoff macht das offizielle englische Manual of treatment of gas casualties einige bisher unbekannte Angaben:

Wirkung von Jodessigsäureäthylester auf den Menschen.

	Originalangabe	Teile Dampf in 1 Million	mg/l
Unschädlich bei beliebig langer Einatmung	1:100 Millionen	0,01	0,00009
Unerträglich binnen 2 Min.	1:5 „	0,2	0,00175
„ „ 10 „	1:10 „	0,1	0,000875
Tödlich	praktisch nicht erreichbar		

Immerhin sind nach der gleichen Quelle tödliche Vergiftungen beobachtet worden.

Die Dämpfe des Esters können die Haut bis zur Blasenbildung reizen; bei vorhandenen Hautabschürfungen Begünstigung von Sekundärinfektionen.

28. Aldehyde.

Die Doppelbindung in der Aldehydgruppe $R \cdot C \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown O \end{matrix}$ bedingt eine große Reaktionsfähigkeit dieser Körperklasse mit den Geweben des Organismus.

Die Aldehyde besitzen sowohl eine narkotische Wirkung auf das Zentralnervensystem wie eine örtliche Reizwirkung auf die Schleimhäute. Je kürzer die Kohlenstoffkette, desto stärker ist die Reizwirkung; mit zunehmender Kohlenstoffkette tritt die Reizwirkung gegen die narkotische mehr und mehr zurück. Eintritt von Halogen in den Alkylrest verstärkt die Reizwirkung erheblich. Ungesättigte Aldehyde sind giftiger als gesättigte. Die niedersten Glieder aus der Reihe der einfachen aliphatischen Aldehyde, so z. B. *Formaldehyd*, $HCHO$, und *Acetaldehyd*, CH_3CHO , sind in Wasser sehr leicht löslich; aus diesem Grunde wirken sie vornehmlich auf die oberen Atemwege; die höheren Glieder der Reihe dagegen, besonders *Acrolein*, sind weniger leicht löslich und wirken stärker auf die tieferen Abschnitte der Atemwege. Die höheren aliphatischen Aldehyde, ebenso die aromatischen Aldehyde, wirken entsprechend der abnehmenden Flüchtigkeit schwächer. Wasserlösliche Aldehyde werden nur langsam ausgeschieden. (FL.-Z.)

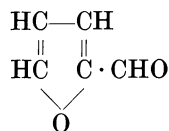
Acrolein.



Reizwirkung auf den Menschen. Eine Konzentration von 10 Teilen Dampf: 1 Million entsprechend etwa 0,023 mg/l erzeugt nach 1 Minute leichte Reizung der

Nasenschleimhaut, nach 2 Minuten leichte Reizung der Augen, nach 3 Minuten mäßige Reizung der Augen und Nase, nach 4 Minuten Tränenreiz, nach 5 Minuten unerträglichen Augen- und Nasenreiz mit Tränenfluß [bei WENZEL (2)].

Furfurol.

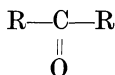


Vergiftungserscheinungen beim Menschen. Ein Gehalt der Luft von nur 0,007—0,053 mg Furfurol im Liter entsprechend etwa 1,8—13,5 Teilen Dampf : 1 Million erzeugt nach KORENMANN und RESNIK bei den Arbeitern Rotwerden der Augen, Tränenfluß, Kratzen im Hals und Kopfschmerzen. Es ist anzunehmen, daß hier längerdauernde Einatmung in Frage kommt; immerhin aber ist die Konzentration so gering, daß möglicherweise an Verunreinigungen des Furfurols gedacht werden muß.

Bestimmung. Durchleiten von 15—20 l Luft durch 3 Waschflaschen mit je 10 ccm Wasser (8—10 Liter in der Stunde!). Zu 10 ccm der Lösung wird dann 0,5 ccm einer Mischung von gleichen Raumteilen Anilin und 8%iger Essigsäure gegeben. Die Flüssigkeit färbt sich rot bis rosa und wird colorimetrisch mit eingestellten Lösungen verglichen (KORENMANN und RESNIK).

29. Ketone.

Wie die Aldehyde besitzen auch die Ketone infolge des doppelt an C gebundenen Sauerstoffes



eine große Reaktionsfähigkeit mit den Geweben des Organismus.

Im Gegensatz zu den Aldehyden reizen die einfachen aliphatischen Ketone die Atemwege nicht erheblich. Neben ihren narkotischen Eigenschaften erregen sie das Atemzentrum.

Die an sich geringe Reizwirkung der Ketone auf die Schleimhäute nimmt mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette noch weiter ab; Eintritt von Halogen in die Alkylreste verstärkt die Reizwirkung dagegen außerordentlich. Analoges gilt für die gemischten aliphatisch-aromatischen Ketone.

Die höheren aliphatischen und die aromatischen Ketone sind infolge ihres hohen Siedepunktes und ihrer geringen Flüchtigkeit bei Einatmung praktisch kaum giftig. (FL.-Z.)

Untersucht wurden bisher *Aceton*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ und seine Homologen, *Chloracetone*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, ebenso *Bromacetone* und Homologe, *Jodacetone*, endlich *Chloracetophenone*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, und *Bromacetophenone*.

Chloracetophenon.



Hier liegen einige neuere Angaben vor:

Reizwirkung auf den Menschen.

mg/cbm	mg/l	Teile Dampf in 1 Million etwa	Wirkung
0,3	0,0003	0,05	Untere Reizgrenze
0,5	0,0005	0,08	Beginnender Tränenreiz
1,0	0,001	0,16	Beginnender Nasenreiz
2,0	0,002	0,32	Augen nicht mehr normal brauchbar; Rachen- und beginnender Hautreiz
5,0	0,005	0,8	Nach wenigen Sekunden unerträglich
über 100	0,1	16,0	Brennen der Haut

(U. MÜLLER.)

	Originalangabe	Teile Dampf in 1 Million	mg/l etwa
Unschädlich bei beliebig langer Einatmung	1:250 Millionen	0,004	0,000025
Unerträglich binnen 2 Min.	1:5 „	0,2	0,00125
„ „ 10 „	1:100 „	0,01	0,00006
Tödlich		Praktisch nicht erreichbar	

(Manual of treatment of gas casualties.)

Neu sind die nachfolgenden Angaben über

Bromacetophenon.**Formel.** $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2Br$. **Mol.-Gew.** 199.**Darstellung.** Durch Bromieren von Acetophenon mittels eines mit Bromdampf gesättigten Kohlensäurestromes in der Hitze.**Eigenschaften.** Krystalle, Fp. 50°, Kp. 254°. Flüchtigkeit im wesentlichen wie Chloracetophenon.**Allgemeiner Charakter der Giftwirkung.** Starker Reizstoff, wie Chloracetophenon.**Reizwirkung auf den Menschen.**

mg/cbm	mg/l	Teile Dampf in 1 Million	Wirkung
0,125	0,000125	0,015	Leichter Reiz, aber noch ohne Tränen
0,3	0,0003	0,036	Nach 1/2 Min. Tränenfluß
0,6	0,0006	0,073	Sofort Tränenfluß, aber noch keine Wehrlosigkeit
3,0	0,003	0,366	Kräftiger Augen- und Nasenreiz (Gaumenreiz)
6,0	0,006	0,73	Sofort kampfunfähig; Grenze des Erträglich

(U. MÜLLER.)

30. Organische Säuren.

Der Eintritt von Carboxylgruppen in organische Verbindungen hebt nar-
kotische Eigenschaften auf.

Die schädliche Wirkung des Dampfes oder Staubes aliphatischer, überhaupt
organischer Säuren ist verhältnismäßig nur gering; sie beschränkt sich meist
nur auf Reizung der Schleimhäute, der Augen und der oberen Atemwege, so bei
Ameisensäure und *Essigsäure*.

Soweit in einzelnen Fällen resorptive allgemeine Wirkungen eintreten (z. B.
nach *Oxalsäure*), sind diese durch besondere Reaktionen mit den Geweben
bedingt. (FL.-Z.)

Oxalsäure

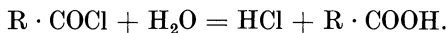


ist aus siedender wässriger Lösung mit Wasserdämpfen flüchtig.

Andauernde Reinigungsarbeiten mit einer solchen Lösung führten zu chroni-
scher Vergiftung durch Einatmung der Dämpfe. Die Symptome waren: Anfangs
starke Reizung der Nasen- und Rachenschleimhaut, Nasenbluten, heftige Kopf-
schmerzen, Erbrechen; nach einigen Wochen verschwanden die örtlichen Reiz-
erscheinungen; dafür stellten sich ein Husten, Kreuzschmerzen, dann Schmerzen
am ganzen Körper, Unfähigkeit die Glieder zu gebrauchen, Anämie, geschwächte
Herztätigkeit, starke Gewichtsabnahme (HOWARD).

31. Säurechloride.

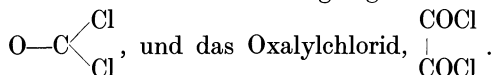
Die Wirkung der in Dampfform eingeatmeten Säurechloride ist abhängig
von ihrer Verseifbarkeit. Sie zerfallen auf feuchten Schleimhäuten in Halogen-
wasserstoff und in die entsprechende Säure:



Diese Spaltprodukte üben dann in statu nascendi stärkere Reizwirkungen aus,
als gleiche Mengen Halogenwasserstoff und Säure in präformiertem Zustand.

Die Stärke der Wirkung von Säurechloriden ist im allgemeinen proportional
ihrer Flüchtigkeit. Die geringste Menge Dampf, die für einen normalen Menschen
bei eine Minute langer Einatmung bereits unerträglich sein kann, beträgt bei
Acetylchlorid 66 cmm Flüssigkeit/Kubikmeter bzw. 0,075 mg/l entsprechend etwa
2,3 Teilen Dampf : 1 Million, bei *Benzoylchlorid* 85 cmm Flüssigkeit/Kubik-
meter bzw. 0,108 mg/l entsprechend etwa 2,4 Teilen Dampf : 1 Million.

Im allgemeinen sind die höheren organischen Säurechloride keine besonders
gefährlichen Stoffe. Stark wirksam sind dagegen die anorganischen Säure-
chloride. Ganz besonders giftig sind das Chlorid der Kohlensäure, Phosgen,



Die stärkere Wirkung dieser beiden Stoffe läßt sich durch einfache Hydrolyse
in den Geweben allein nicht erklären, vielmehr dürfte hier die Wirkung des
gesamten Moleküls und die außerordentliche Reaktionsfähigkeit der Stoffe eine
Rolle spielen.

Näher bekannt ist die Wirkung von *Kohlenoxychlorid*, Kohlensäurechlorid,
(s. Phosgen), *Thionylchlorid* (Schwefligsäurechlorid), *Nitrosylchlorid*, Salpetrig-
säurechlorid, *Phosphoroxylchlorid*, Phosphorsäurechlorid.

Oxalychlorid ist ein Reizgas für die Lungen mit resorptiver Wirkung auf das Herz. (Nach FL.-Z.)

32. Cyanverbindungen.

Der Typus aller giftigen Cyanverbindungen ist der *Cyanwasserstoff*, HCN, ein außerordentlich starkes Gift, das durch Lähmung der Zellatmung rasch Erstickung herbeiführt.

Alle Cyanverbindungen, die im Organismus Cyanwasserstoff abspalten oder bilden, zeigen grundsätzlich qualitativ die gleiche Wirkung, so z. B. *Dicyan*, (CN)₂. Die *Cyanhalogenide* (*Chlorcyan*, CNCl, *Bromcyan*, CNBr, *Jodcyan*, CNJ) besitzen außerdem noch starke Reizwirkung. Die niederen *Cyanameisensäure-ester* (*Cyanameisensäuremethyl-* und *-äthylester*, CN·COOCH₃ bzw. CN·COOC₂H₅) sind in schwachen Konzentrationen giftiger, als der daraus abgespaltenen Cyanwasserstoffmenge entsprechen würde; sie sind noch in Verdünnungen giftig, in denen Blausäure wirkungslos ist.

Kalkstickstoff, CaCN₂, spaltet bei Einatmung des Staubes im Organismus Cyanamid, CN·NH₂, ab; letzteres ruft hauptsächlich Störungen des Kreislaufes und der Atmung hervor. Die Hautschädigungen durch Kalkstickstoff sind im wesentlichen auf seinen Gehalt an Ätzkalk zurückzuführen.

Die *Isocyanide* zeigen gegenüber den entsprechenden Cyaniden abgeschwächte Giftigkeit; Eintritt von Halogen erhöht auch hier die Reizwirkung. Diese starke Reizwirkung besitzen auch die *Isosulfocyanide* (Senföle), deren bekanntester Vertreter das *Allylisosulfocyanid*, Allylsenföle, CSN·CH₂CH₂, ist.

(FL.-Z.)

Cyanwasserstoff.

Giftigkeit für Tiere. Wie BARCROFT erneut feststellte, ist der Hund von allen Säugetieren am empfindlichsten gegen Blausäure: Tödliche Konzentration 1 mg/l binnen 0,8 Minuten; beim Affen sind dagegen unter gleichen Umständen 3,5 mg/l erforderlich. Die Ziege kann mehr als die 20fache für den Hund tödliche Konzentration ertragen und das Meerschweinchen die 4fache für die Ratte tödliche. Kanarienvögel sterben oder Tauben erbrechen bereits bei Konzentrationen, die der Mensch etwa 10 Minuten lang erträgt.

Wirkung auf den Menschen. HAMES beschreibt den Verlauf einer Hinrichtung durch Einatmung von Blausäure: Bewußtlosigkeit nach dem ersten tiefen Atemzug (1/2 Minute nach Einleiten des Gases); Herzstillstand nach 11 Minuten. Angabe der Konzentration fehlt.

Nachwirkungen. In einem *Sonderfalle* bestanden noch 2¹/₄ Jahre nach der Vergiftung Tachykardie, allgemeine psychische und physische Schwäche und Reizbarkeit. HOPMANN führt diese Erscheinungen auf eine organische Schädigung des Zentralnervensystems zurück, die sich bald nach dem Unfall in Störungen von Sprache und Merkfähigkeit geäußert hatte.

Nachwirkungen nach akuter Blausäurevergiftung sind nicht häufig. In der Literatur waren bisher nur die von ROSENTHAL-DEUSSEN beschriebenen Fälle bekannt. Es handelte sich dabei um Vergiftungen, die nach Entwesung einer Mühle durch die in den Arbeitskleidern noch okkludierte Blausäure hervorgerufen waren. Bei einer ganzen Anzahl der Vergifteten bestand noch nach 14—18 Tagen leichte Cyanose, hie und da auch leichte Acne des Gesichtes,

weiter wurde aber auch in einzelnen Fällen akute Nephritis beobachtet, in anderen Herzstörungen (Herzklopfen mit leichtem systolischem Geräusch); das Blutbild zeigte noch nach 2 Monaten Lymphocytose und Eosinophilie. Auch Wiederaufflackern einer alten Tuberkulose wurde in einem Falle durch die Vergiftung ausgelöst.

Gewöhnung. Im Gegensatz zu der bisherigen Annahme, daß eine stärkere Gewöhnung an Blausäure nicht eintritt, berichtet ZANGGER (5), daß bei Einatmung von Blausäure in langsam steigender Konzentration ähnlich wie bei nitrosen Gasen allmählich Unempfindlichkeit gegen den Reiz eintritt.

Vergiftung durch Aufnahme von der Haut aus. DRINKER beschreibt einen Fall, bei dem drei Arbeiter, die mit guten Gasmasken in 2%iger Blausäureatmosphäre arbeiteten, nach 10 Minuten Schwindel, Schwäche, Pulsbeschleunigung empfanden. Trotz sofortigen Verlassens der giftigen gashaltigen Atmosphäre bestanden noch einige Stunden Schwäche und Kopfschmerzen und Arbeitsunfähigkeit während 3 Tagen; erst dann wieder völlige Wiederherstellung. Diese Beobachtung ist aber keineswegs, wie DRINKER annimmt, etwas wenig Bekanntes, steht vielmehr durchaus in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen, wonach längerer Aufenthalt in einer mehr als 1% Blausäure enthaltenden Atmosphäre auch bei Schutz durch Atemfilter bedenklich ist.

In einem anderen, von BETKE beschriebenen Fall mit Todesfolge handelte es sich allerdings nicht, wie anfänglich angenommen wurde, um Vergiftung von der Haut aus, sondern, wie sich nachträglich ergab, war der Atemeinsatz infolge Übersättigung wirkungslos geworden.

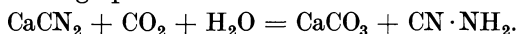
Behandlung. Das gegen Blausäurevergiftung empfohlene Thiosulfat wirkt nach CHISTONI und FORESTI nur präventiv; kolloidaler Schwefel vermag nur Vergiftungen zu beheben, die durch die kleinste tödliche Gabe zustande kamen, nicht aber solche, bei denen höhere Gaben verwendet wurden. Dagegen sollen Polythionate, namentlich *Natriumtetrathionat*, auch im vorgerückten Stadium der Vergiftung und in Fällen noch wirksam sein, bei denen die Dosis letalis minima weit überschritten war. Der Hauptvorteil des Tetrathionats wird darin gesucht, daß es im Gegensatz zu Thiosulfat oder zu kolloidalem Schwefel auch mit dem Teil der Blausäure reagiert, die das Nervensystem vergiftet hat.

Die bei Kohlenoxyd bereits erwähnte Behandlung mit intravenöser Injektion von *Methylenblau* wurde mit gleichem Erfolge an mit Blausäure bis zum Eintritt der Bewußtlosigkeit vergifteten Ratten versucht (BROOKS). Auch HUG konnte durch intravenöse Injektion einer 1%igen Methylenblaulösung (höchstens 0,01 g/kg) Hunde selbst noch einige Minuten nach Eintritt des Atemstillstands retten. Ähnlich wirkte Natriumnitrit (mindestens 0,005 g/kg), während Natriumsulfid und kolloidaler Schwefel versagten. Nach WENDEL beruht diese Wirkung von Methylenblau und Natriumnitrit darauf, daß beide Stoffe Methämoglobin bilden; dieses fixiert seinerseits Blausäure. Infolgedessen ist der Erfolg der Behandlung begrenzt, da nur beschränkte Mengen Methämoglobin im Blut ertragen wurden. Jedenfalls vermag Methylenblau nicht, wie behauptet wurde, die Wirkung des Atemferments zu ersetzen.

Bestimmung. DECKERT (1) schlägt ein neues Gerät vor, das mit Hilfe der Benzidin-Kupferacetatreaktion in wenigen Sekunden Mengen von 4 bis zu 600 mg HCN/cbm Luft genau angeben soll.

Kalkstickstoff.

Einatmung des Staubes bewirkt: Vorübergehende vasomotorische Störungen der oberen Körperhälfte, vermutlich auch Beeinflussung des Atemzentrums; Reizung der oberflächlichen Schleimhäute und der Haut. Die letztgenannte Reizwirkung ist durch den hohen Gehalt an Ätzkalk bedingt. Die allgemeine Wirkung beruht darauf, daß Calciumcyanamid im Organismus in Calciumcarbonat und Cyanamid gespalten wird:



Die Wirkung des letzteren (weiße, leicht wasserlösliche Krystalle, Fp. 40⁰) hat mit Cyanvergiftung nichts zu tun und besteht hauptsächlich in Atmungs- und Kreislaufstörungen. (FL.-Z.)

Bei den Hauterscheinungen nach Einwirkung von Kalkstickstoff unterscheidet R. L. MAYER scharf zwischen den durch die Ätzkalkkomponente verursachten Verätzungen, an die sich dann sekundär unspezifische Ekzeme anschließen können, und den spezifischen durch das Calciumcyanamid erzeugten Hauterscheinungen (Ekzeme, Dermatitisen).

33. Aliphatische Nitro-, Diazo- und Aminoverbindungen.

Der Eintritt der Nitrogruppe in Alkylreste, wie im *Tetranitromethan*, $\text{C}(\text{NO}_2)_4$, *Nitroäthan*, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$, *Nitropentan*, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CHNO}_2$, bedingt mehr oder minder starke Reizwirkung der betreffenden Verbindungen, die durch Halogen noch verstärkt wird, so im *Chlorpikrin*, CCl_3NO_2 .

Ähnliches gilt für aliphatische Diazoverbindungen, wie z. B. *Diazomethan*,

$\begin{array}{c} \text{---N} \\ | \\ \text{CH}_2 \parallel \\ | \\ \text{---N} \end{array}$. Einige flüchtige aliphatische Amine haben den Charakter von Krampfgiften, ähnlich wie Ammoniak, aber mit geminderter Reizwirkung. (FL.-Z.)

Chlorpikrin.

Wirkung auf den Menschen.

	Originalangabe	Teile Dampf in 1 Million	mg/l
Unschädlich bei beliebig langer Einatmung	1:1 Million	1	0,0067
Unerträglich binnen 2 Min.	1:100000	10	0,07
„ „ 10 „	1:200000	5	0,035
Tödlich binnen 2 Min.	1:4000	250	1,68
„ „ 10 „	1:20000	50	0,34

(Manual of treatment of gas casualties.)

Die vorstehend wiedergegebenen Zahlen bedeuten zum Teil eine geringere Giftigkeit als die bekannten. Inwieweit dabei die ebenfalls bekannten mehr oder minder starken Unterschiede in der Wirkung von reinem und technischem Chlorpikrin mitspielen, muß dahingestellt bleiben.

34. Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen.

Die Giftwirkung der aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen ist im allgemeinen sehr groß. Bei Aufnahme in Dampfform sind sie jedoch nur

beschränkt giftig, denn wegen der durchgehends ziemlich hohen Siedepunkte kann die Luft bei gewöhnlicher Temperatur nur verhältnismäßig geringe Konzentrationen aufnehmen. Der Mehrzahl der Vergiftungen erfolgt infolge Resorption durch die Haut oder bei den höheren, bei gewöhnlicher Temperatur festen Gliedern der Reihe durch Einatmung des Staubes; hier handelt es sich infolge der langsamen Aufnahme fast stets um subakute und chronische, selten um akute Vergiftungen.

Allgemeiner Charakter der Giftwirkung. Blutgifte, zugleich Nervengifte. Die Blutwirkung tritt bei den Nitroverbindungen im allgemeinen später ein als bei den Aminoverbindungen und ist auch nicht so ausgeprägt; dagegen ist die Wirkung auf das Zentralnervensystem bei den Nitroverbindungen gewöhnlich stärker als bei den Aminoverbindungen.

Oft fehlen anfängliche *Symptome* der Vergiftung. Beobachtet werden: erst Reizung, dann Lähmung des Zentralnervensystems; Kopfschmerz, Temperaturabfall, mitunter klonische Krämpfe; Störungen der Sensibilität und des Sehvermögens; Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung; Schädigung der Herz-tätigkeit; Blutaustritte unter die Haut oder in die Organe; Methämoglobinbildung. Gleichzeitig Veränderung des Blutbildes: vermehrte Anzahl der roten Blutkörperchen mit Degenerationserscheinungen; Anämie. Bei schweren Vergiftungen kann auch die Leber wegen der erheblichen Zerstörung der roten Blutkörperchen in Mitleidenschaft gezogen werden, wodurch Gelbsucht eintritt.

Die *Empfindlichkeit* ist individuell sehr verschieden; sie wird durch Alkohol gesteigert; schlecht ernährte jüngere Personen und Frauen sind besonders empfindlich.

Es besteht weder Immunität noch Gewöhnung, im Gegenteil war nach Vergiftungen oft erhöhte Empfindlichkeit feststellbar (Rückfälle bei Wiederaufnahme der Arbeit).
(Nach FL.-Z.)

Nitroverbindungen.

Genauer untersucht wurden bisher *Nitrobenzol*, $C_6H_5NO_2$, *Chlornitrobenzol*, $C_6H_4Cl \cdot NO_2$, *Dinitrobenzol*, $C_6H_4(NO_2)_2$, *Chlordinitrobenzol*, $C_6H_3Cl(NO_2)_2$, *Trinitrobenzol*, $C_6H_3(NO_2)_3$, *Nitrotoluole*, $C_6H_4(CH_3)NO_2$, *2·4-Dinitrotoluol*, $C_6H_3(CH_3)(NO_2)_2$, *Trinitrotoluol*, $C_6H_3(NO_2)_3$, *Nitroxylol*, $C_6H_3(CH_3)_2NO_2$, *Dinitrophenol*, $C_6H_3(OH)(NO_2)_2$, *Trinitrophenol*, $C_6H_2(OH)(NO_2)_3$, *Trinitroanisol*, $C_6H_2(OCH_3)(NO_2)_3$, *α-Nitronaphthalin*, $C_{10}H_7NO_2$, und *Dinitronaphthalin*, $C_{10}H_6(NO_2)_2$.

Chlornitrobenzol.

Vergiftungserscheinungen beim Menschen. *Sonderfall.* Infolge Einatmens der Dämpfe eines Gemisches von o- und p-Chlornitrobenzol (undichte Apparatur!) traten nach 1 Stunde Schwindel und Mattigkeit auf; am nächsten Morgen stellten sich Schnupfen, Husten und starkes Kopfweh ein, sowie Stiche zwischen den Schulterblättern; Blutfarbstoff 65%. Allmählich erfolgte Erholung. Noch nach 1 Jahr bestand jedoch starke reparative Hyperglobulie (120% Hämoglobin, 6,63 Millionen Erythrocyten). Möglicherweise waren bereits kleinere Vergiftungen vorhergegangen (GERBIS).

Chlordinitrobenzol.

Vergiftungserscheinungen. Chlordinitrobenzol ruft als Dampf oder Staub bei sehr vielen Menschen erhöhte Hautempfindlichkeit hervor; die Empfindlichkeit nimmt zu, sobald Hautschädigungen einmal aufgetreten sind.

WEDROFF empfiehlt folgende diagnostische Prüfung: je 1 Tropfen einer alkoholischen Lösung von bestimmtem Gehalt wird auf Rücken oder Brust in Abständen von 5—10 cm aufgetragen und eintrocknen lassen. Treten binnen 12—24 Stunden keine Erytheme, lokale Ödeme oder vesikuläre Effloreszenzen auf, so spricht dies bestimmt gegen den Zusammenhang einer etwaigen Hautaffektion mit Chlordinitrobenzol. Personen mit hoher Empfindlichkeit, die noch auf Lösungen von 1:100000 bis 1:1 Million reagieren, dürfen keinesfalls mit Chlordinitrobenzol weiterarbeiten.

Aromatische Amine.

Theorie der Wirkung. Nach MAYER äußern sich die Vergiftungen wie folgt: Es erzeugen

1. akute und chronische Vergiftungen: alle im Organismus oxydablen Amine;
2. akute und chronische Ekzeme: theoretisch alle Amine;
3. Asthma und nervöse Erkrankungen der Atemwege: nur bestimmte Diamine;
4. Geschwülste der Harnblase: nur bestimmte Amine und diese unter sich verschieden stark.

Grundprinzip: „non agunt nisi transformata“.

Bei 1. kommt das Krankheitsbild zustande durch verschiedene Reaktionen der intermediär entstehenden höher oxydierten Zwischenprodukte mit gewissen Körperbestandteilen (z. B. Hämoglobin). Mitwirkend dabei sind sowohl Umwandlungsprodukte vom Chinon- wie vom Hydroxylamintyp.

Bei 2. handelt es sich um eine meist erworbene Gruppenüberempfindlichkeit nur gegen Produkte vom Chinon-, nicht aber vom Hydroxylamintyp.

Die Erscheinungen bei 3. sind ebenfalls allergisch und werden sehr wahrscheinlich ebenfalls durch die chinoiden Produkte ausgelöst.

Auch die unter 4. fallenden Blasencarcinome sind vermutlich auf chinoide Umwandlungsprodukte zurückzuführen, doch ist dies nicht sicher.

Näher untersucht wurde bisher die Wirkung folgender aromatischer Amine: *Anilin*, $C_6H_5NH_2$ [weitere Vergiftungsmöglichkeiten eröffnet dessen neuerliche Verwendung in der Schädlingsbekämpfung (s. dort)], *Chloranilin*, $C_6H_4 \cdot Cl \cdot NH_2$, *Nitroanilin*, $C_6H_4(NO_2)NH_2$, *Tetranitromethylanilin*, $C_6H_2(NO_2)_3 \cdot N \begin{matrix} \swarrow NO_2 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$, ferner *Toluidine*, $C_6H_4(CH_3)NH_2$, *Chlortoluidine*, $C_6H_3(CH_3)Cl(NH_2)$, *Xylidine*, $C_6H_3(CH_3)_2NH_2$, *Phenylendiamine*, $C_6H_4(NH_2)_2$, *Toluylendiamine*, $C_6H_3(CH_3)(NH_2)_2$, sowie *Benzidin*, $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$.

Anilin.

GENKIN und RASCHEWSKAJA glauben auf Grund eigener Versuche annehmen zu müssen, daß ausgesprochen chronische Anilinvergiftungen nur verhältnismäßig selten vorkommen. Die Diagnose der chronischen Vergiftung sei allerdings sehr schwierig, möglicherweise, weil einige den chronischen Anilismus traditionell zugeschriebene Symptome (z. B. Anämie u. a. Veränderungen des

Blutes) für denselben nicht charakteristisch wären. Bei wirklicher chronischer Anilivergiftung ist die Prognose hinsichtlich der nervös-psychischen Störungen meist günstig, sofern die Berührung mit dem Gift rechtzeitig aufhört.

Toluidin.

Eine bisher unbekannte **Vergiftungsmöglichkeit** ist der Zusatz von o-Toluidin zu Fliegenleim [BEYER und GERBIS (2)].

Vergiftungsercheinungen. *Sonderfall:* Nach 5 Minuten langer Einatmung von Toluidindämpfen und nach Spritzern auf Brust und Hände trat zunächst Bewußtlosigkeit ein; beim Erwecken aus derselben kam es zu Tobsucht; es bestand bis länger als 1 Tag Amnesie; völlige Geistesklarheit stellte sich erst am 3. Tage wieder ein (FRIEDLÄNDER.)

m-Toluylendiamin.

Theorie der Wirkung. Nach GREENE und SCHAAL scheinen zwei Wirkungen nebeneinander zu verlaufen: Hämolyse und Schädigung der Gallenwege. Die Milz reagiert dabei in zweifacher Weise: Zerstörung der Erythrocyten oder Vergrößerung des hämolytischen Faktors. Der Ikterus kann hämolytisch oder hyperfunktionell bedingt sein (Resorptions- bzw. Stauungsikterus).

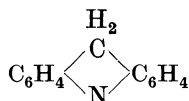
35. Heterocyclische aromatische Basen.

Pyridin.



Die Dämpfe erzeugen örtlichen Reiz auf die Schleimhäute, daneben allgemeine Wirkungen auf das Zentralnervensystem, Lähmungen und Krämpfe. Erheblichere Vergiftungen sind bisher nicht bekanntgeworden. (FL.-Z.)

Acridin.



Dampf und Staub erzeugen schon in geringsten Mengen lebhaften Nies- und Hustenreiz, unter Umständen heftige entzündliche Schwellung von Haut und Schleimhäuten.

Acridin wird von manchen Autoren als der hautreizende Bestandteil im Teer und Pech angesehen, der die photodynamischen Wirkungen des Teeres veranlaßt, doch ist dies noch umstritten. (FL.-Z.)

Coniin.

Stark lähmendes Nervengift. Schon das Riechen an Coniin kann Vergiftungen auslösen. (FL.-Z.)

Nicotin.

Nervengift; wirkt vor allem auf das vegetative Nervenzentrum, dessen Umschlagstellen nach kurzer Erregung gelähmt werden; zugleich schwache örtliche Reizwirkung. (FL.-Z.)

Vergiftungserscheinungen. Sonderfälle: Einatmung von Nicotindampf bei Verwendung des Blattlausmittels Vomasol erzeugte Schwindel, Übelkeit, Erbrechen; dagegen fehlten die sonst für Nikotinvergiftung typischen Symptome: Herzklopfen, Schweißausbruch, Durchfall. Unter Sauerstoffeinatmung schwanden die Erscheinungen in einigen Stunden [REGENBOGEN (1)].

Ähnliches wurde nach Einatmung der Dämpfe des 35% Nicotin enthaltenden Insektenvertilgungsmittels Da-Scha beobachtet; baldige Wiederherstellung [REGENBOGEN (2)].

Schwerer war eine Vergiftung nach Verstäuben von 18 l einer 20% Nicotin enthaltenden zur Bekämpfung von Pflanzenläusen bestimmten Lösung; Erholung nach 2 Tagen, Gesundheit erst nach 4 Wochen [HERTZ (2)].

36. Terpene und Campher.

Terpentinöl.

Wirkung des Dampfes. Örtlich: Reizt die Schleimhäute: Resorptiv: Wirkt erst erregend, dann lähmend auf Zentralnervensystem, Atmung, Herz, Reflex-erregbarkeit; schädigt auch innere Organe: Leber, Niere, Darm, Uterus.
(FL.-Z.)

Campher.

Wirkt in kleinen Gaben erregend, in größeren lähmend auf Atmung, Herz und Zentralnervensystem. Die Einatmung wirkt rascher als die subcutane Injektion, da sie den Campher auf kürzestem Wege zum rechten Herzen bringt.
(FL.-Z.)

Akute Vergiftungen durch Einatmung von Campherdämpfen sind bisher nur wenig bekannt. NEITZEL berichtet über einen Fall, wo ein Arbeiter beim Reinigen eines Kühlers von Campherrückständen bald bewußtlos wurde.

II. Besprechung wichtiger Sondergruppen.

1. Mischungen verschiedener Gase und kombinierte Vergiftungen.

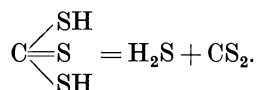
Bei der Mehrzahl aller Vergiftungen durch Gase oder Dämpfe handelt es sich um gleichzeitige Einwirkung mehrerer schädlicher Stoffe. Hierbei findet entweder eine bloße Addition der Wirkungen der einzelnen Bestandteile statt oder auch eine Verstärkung. Als typische Beispiele für Gemische, die derartige kombinierte Vergiftungen verursachen können, seien hier genannt: Kanalgase (Schwefelwasserstoff und Ammoniak), Rauch- und Brandgase (Kohlenoxyd und Kohlendioxyd), Dämpfe von Lösungsmitteln (z. B. Benzol mit Methylalkohol).

Vulkangase haben nach neueren Versuchen, die BERNAUER an den Vulkanen der Liparischen Inseln anstellte, auch bei ein und demselben Vulkan an den verschiedenen Punkten eine sehr wechselnde Zusammensetzung. Im allgemeinen herrschte an den heißesten Stellen Schwefeldioxyd (bis rund 74%) vor, an kühleren Stellen Schwefelwasserstoff (bis rund 90%) und schließlich Kohlen-säure (bis rund 80%). Dazu kamen an den heißesten Stellen am Kraterrand noch reichlich überhitzter Wasserdampf, ferner Flitterchen von Schwefel.

In Quecksilberbergwerken können außer den Quecksilberdämpfen gleichzeitig auch Kohlendioxyd und Schwefelwasserstoff auf die Arbeiter einwirken (ALLODI).

ZANGGER (4) macht auf eine neue Quelle kombinierter Vergiftungen durch Gase aufmerksam, die beim Härten des Stahles eintreten können. Man läßt bei diesem Prozeß sog. *Härtepulver* in geschlossenen Behältern bei 600—1000° auf den Stahl einwirken. Dabei lagern sich Kohlenstoff und Silicium in die Oberfläche des Metalls ein und erzeugen so vermehrte Härte. Die Zusammensetzung der Härtepulver ist sehr verschieden und demgemäß sind auch die Gasgemische, die beim Härteprozeß entstehen, sehr verschiedenartig zusammengesetzt. Im allgemeinen handelt es sich dabei um Reduktionsvorgänge, und entsprechend finden sich in den entstehenden Gasen meist Kohlenoxyd, Ammoniak oder Stickstoff, Cyanwasserstoff, möglicherweise auch Eisencarbonyle, unter Umständen auch Schwefel- und Phosphorwasserstoff. Angesichts der geringen in Frage kommenden Menge solcher Gasgemische hält ZANGGER das Entstehen akuter schwererer Vergiftungen nur in besonders ungünstigen Fällen für möglich. Dagegen weist er auf die unleugbar bestehende Gefahr einer chronischen Giftwirkung hin.

Bei der Herstellung von Kunstseide wird das aus Natroncellulose und Schwefelkohlenstoff gebildete Natriumcelluloseexanthogenat (Viscose) in alkalischer Lösung durch Düsen in ein Säuren und Salze enthaltendes Fällbad gedrückt und auf diese Weise koaguliert. Dabei wird auch Trithiocarbonsäure frei, die leicht in *Schwefelwasserstoff* und *Schwefelkohlenstoff* zerfällt:



Festgestellt wurden je nach den Entnahmebedingungen von Schwefelwasserstoff: 8,6—87 mg/cbm = 0,0086—0,087 mg/l, von Schwefelkohlenstoff 0,16—6 mg/cbm = 0,0016—0,006 mg/l.

Dieses Gasgemisch ist nach WEISE die Ursache kombinierter Vergiftungen, und zwar ruft Schwefelwasserstoff vorwiegend Hornhautschädigungen hervor (Keratitis superficialis punctata), Schwefelkohlenstoff dagegen allgemeine Beschwerden nervöser Art.

Weiter hält WEISE im Gegensatz zu einer älteren Beobachtung von FISCHER¹ wonach eine Kombination von Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff im Tierversuche keine potenzierte Wirkung erkennen ließ, auf Grund der Krankengeschichten von etwa 100 Fällen und auf Grund eigener Tierversuche bei chronischer Einwirkung eine verstärkte Wirkung einer solchen Kombination im Sinne von Magen-Darm-Schädigungen für möglich (vgl. Schwefelkohlenstoff S. 200).

2. Übelriechende Gase.

Übler Geruch von Gasen und Dämpfen bedingt an sich keine Giftwirkung. Er kann aber reflektorisch, namentlich bei empfindlichen Personen, zu Beeinträchtigung des Wohlbefindens und damit der Gesundheit führen (Kopfschmerz, Erbrechen usw.).

Die bekannte *Beseitigung übler Gerüche durch Chlor* kann unter Umständen auch unerwünschte Wirkungen haben. So bildeten sich beim Einleiten von viel Chlor zur Geruchsbeseitigung von Melasseabfällen einer Zuckerfabrik höchst

¹ FISCHER: Biochem. Z. 141, 1540 (1923).

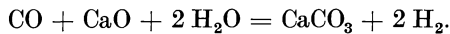
übelriechende und stark reizende gasförmige Verbindungen; nach ZANGGER (5) soll es sich dabei um komplizierte giftige chlorierte organische Schwefelverbindungen gehandelt haben. Anscheinend ist ihre Entstehung auf Anwendung eines Überschusses an Chlor zurückzuführen.

Ein neues Mittel zur Absorption übler Gerüche fand A. MAYER in Expansitkork (durch Erhitzen geschweller Kork), der in Plattenform als Isoliermaterial für einen Kühlraum diente. Im Gegensatz zu Naturkork nahm dieser Expansitkork schlechte Gerüche auf, nicht nur aus dem betreffenden Raume, sondern auch aus Abwässern. Die Wirkung wird auf die rasche Oxydation der riechenden Stoffe durch den in den Poren des Korks verdichteten Luftsauerstoff zurückgeführt, ist also grundsätzlich nichts Neues.

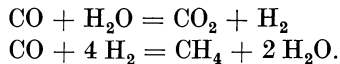
3. Brenngase (Heizgase) und Triebgase.

Ihr giftiger Bestandteil ist Kohlenoxyd; die anderen in ihnen enthaltenen Gase und Dämpfe spielen in toxikologischer Hinsicht praktisch keine Rolle.

Brenngase. Großes Interesse findet nach wie vor das Problem der *Entgiftung des Leuchtgases*. Eine wirtschaftlich brauchbare Lösung dieser Frage wurde noch nicht gefunden. Folgende Methoden sind empfohlen worden: 1. Die fraktionierte Tiefkühlung nach LINDE und BRONN; hierbei bleibt Kohlenoxyd gasförmig; die übrigen Bestandteile des Leuchtgases aber werden verflüssigt und können so abgetrennt werden. 2. Das Kohlenoxyd wird bei Gegenwart von Wasserdampf katalytisch zu Kohlendioxyd oxydiert unter gleichzeitiger Bildung von Wasserstoff: $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}_2 + \text{H}_2$. 3. Das Kohlenoxyd wird katalytisch zu Methan reduziert: $\text{CO} + 3 \text{H}_2 = \text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O}$. 4. Das Kohlenoxyd wird mittels Kupferchlorürlösungen ausgewaschen. 5. Kohlenoxyd wird mit Ätzkali und Wasserdampf in Calciumcarbonat übergeführt:



6. Verheißungsvolle Ausblicke scheint die biologische Leuchtgasentgiftung nach FRANZ FISCHER und seinen Mitarbeitern zu eröffnen. Sie beruht grundsätzlich darauf, daß das Kohlenoxyd des Leuchtgases durch Behandlung mit angefaultem Abwässerschlamme zu Methan reduziert wird. Es ist dies auf die Anwesenheit gewisser Bakterien zurückzuführen, die Wasserstoff entwickeln. Es verlaufen zwei Reaktionen nebeneinander im Sinne der folgenden Gleichungen:



Das Reaktionsgemisch enthält also neben Methan auch Kohlendioxyd. Für die praktische Verwertung dieses Verfahrens müßte die Apparatur, die einstweilen noch einen unverhältnismäßig großen Raum einnimmt, entsprechend verbessert werden.

Auspuffgase. Ein von PFEIL für das Reichsversicherungsamt erstattetes Gutachten schließt sich der bisher schon geltenden Auffassung an, daß die Vergiftungen durch Auspuffgase auf das in den letzteren enthaltene Kohlenoxyd zurückzuführen sind, und daß die daneben vorhandenen Kohlenwasserstoff- bzw. Öldämpfe als praktisch ungiftig angesehen werden müssen.

In gleichem Sinne äußern sich auch andere Autoren [z. B. LIESEGANG, REGAN, ZANGGER (2) u. a.]. Demgegenüber dürfte die entgegengesetzte Ansicht von GÖRLACHER nicht ins Gewicht fallen.

Nach KUNTZEN sollte die bei Stadtbewohnern beobachtete erhöhte Thrombose- und Emboliebereitschaft auf die ständige Einatmung der in den Auspuffgasen vorhandenen kleinen Mengen Benzin- und Benzoldämpfe zurückzuführen sein. Dem wurde indes verschiedentlich entgegengetreten, so von SCHMIDTMANN (2) und namentlich auch von DIETRICH.

Unbewiesen ist auch die Annahme von LORENTZ, wonach die neuerdings beobachtete Zunahme von Lungenkrebs auf der gleichen Ursache beruhen soll.

Ob eine von FRAZER vorgeschlagene Apparatur, die das Kohlenoxyd in den Auspuffgasen vor dem Entweichen mittels eines Katalysators in Kohlendioxyd überführen soll, über das Versuchsstadium hinausgelangt ist, fehlen noch nähere Angaben. Es soll sich dabei um eine dem bekannten Hopcalit ähnliche Masse handeln¹.

4. Explosionsgase.

Sie können als Bestandteile enthalten

hochgiftige: Kohlenoxyd, Nitrose Gase, Cyanverbindungen, Schwefelwasserstoff;

mindergiftige: Nitrile, Kohlendioxyd;

praktisch harmlose: Kohlenwasserstoffe, Stickstoff, Wasserstoff.

Die *Nachschwaden* können Dämpfe von noch unzersetztem Sprengstoff enthalten.

Je nach Vorherrschen der einzelnen giftigen Bestandteile charakterisieren sich die Vergiftungen durch Sprenggase im allgemeinen als Kohlenoxyd- oder als Nitrosewirkung.

Schwarzpulvergase sind durch ihren höheren Gehalt an Kohlenoxyd und Schwefelwasserstoff gefährlicher als die Explosionsgase von Nitroverbindungen.

Knallquecksilber liefert bei der Explosion u. a. auch giftige quecksilberhaltige Dämpfe. Vgl. dazu im übrigen das bei „Quecksilber“ gesagte.

5. Nebel und Rauch.

Nebel sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in Gasen schwebende Flüssigkeit als feinste Tröpfchen oder Bläschen enthalten. Man kann den Nebel als ein disperses Gebilde ansehen, dessen Dispersionsmittel gasförmig, dessen disperse Phase flüssig ist. Die Tropfen der dispersen Phase sind überaus klein, von einem Durchmesser etwa zwischen $1 \cdot 10^{-7}$ und $1 \cdot 10^{-4}$. Die Entstehung des Nebels erfolgt auf verschiedene Weise. Nebel können sich z. B. durch Kondensation infolge von Verdichtung eines übersättigten Dampfes bilden. In der Atmosphäre entsteht der Nebel durch Abkühlung feuchter Luft. Die Abscheidung von Tröpfchen aus einem übersättigten Dampf kann nur erfolgen, wenn Keime vorhanden sind. Die Geschwindigkeit der Keimbildung ist um so größer, je stärker die Übersättigung und je intensiver die Abkühlung des Dampfes erfolgt. Zur Bildung der Keime dienen die in der Luft schwebenden festen Stoffe, Staub, Ruß u. dgl. In der Nähe von großen Städten und Industriezentren entstehen Nebel besonders leicht.

Künstliche Nebel können erzeugt werden durch Substanzen, die mit Bestandteilen der Luft, vor allem mit dem Wasserdampf, unter Bildung nichtflüchtiger fester oder flüssiger Schwebstoffe reagieren.

¹ Sci. news Letter 17, 35 (1930) durch Angew. Chem. 43, 220 (1930).

Die Farbe der Nebel ist abhängig von der Teilchengröße. Weiße Nebel sind aus größeren Teilchen zusammengesetzt als farbige.

Rauch kann als Nebel bezeichnet werden, dessen Schwebstoffe fest sind, und zwar entweder amorph- oder krystallinisch fest. Kolloidchemisch ist Rauch als System aus einem gasförmigen Dispersionsmittel mit fester Phase aufzufassen. In physikalischer Hinsicht schließt sich Rauch auf das engste dem Nebel an. Je nach der Herkunft ist seine Zusammensetzung sehr verschieden. Gewöhnlicher Rauch enthält als Gase meist Verbrennungsprodukte, wie Kohlenoxyd, Kohlendioxyd, dann Dämpfe, z. B. Kohlenwasserstoffe, Wasserdampf, ferner Flüssigkeitströpfchen, wie Teerbestandteile u. dgl., endlich feste Schwebstoffe, z. B. unvollkommen verbrannte Stoffe, Mineralstoffe (Asche). Im gewöhnlichen Leben werden die Begriffe „Nebel“ und „Rauch“ nicht streng auseinandergehalten. (FL.-Z.)

a) *Natürliche Nebel. Die Nebelkatastrophe im Maastale.* Im Maastale, südlich von Lüttich, kam es am 3. 12. 1929 zu einer schweren Massenvergiftung durch Gase. Es herrschte seit 3 Tagen ein außerordentlich dicker Nebel, der das gesamte, durch 40—60 m hohe Hügel begrenzte Tal erfüllte. Am dritten Tage erkrankten mehrere hundert Personen an schweren Reizerscheinungen der oberen Atemwege bis in die großen Bronchien hinein; die Atmung war stark beschleunigt; 63 Personen starben binnen etwas mehr als 24 Stunden; die Sektion ergab, daß nur die oberen Atemwege, nicht die Lungen angegriffen waren (STORM VAN LEEUWEN).

Zur Erklärung dieser Vergiftungen hat man die verschiedensten Hypothesen aufgestellt. Man dachte an Kampfgase, wogegen aber die Sektionsbefunde ganz eindeutig sprechen. Sogar Staubwinde von der Art der Samumwinde der Sahara wurden als Ursache vermutet (LAMBRETTE; vgl. ferner WOLTERS). Schließlich drang die Ansicht durch, daß sich unter der kalten stagnierenden Nebelschicht, die das ganze Tal tagelang gewissermaßen wie eine Glasglocke überdeckte, giftige Konzentrationen von Abgasen ansammeln konnten, die unter normalen Verhältnissen, ohne Schaden anzurichten, in die Atmosphäre entweichen wären. Das betreffende Tal ist mit Fabriken (Zinkfabrik, Superphosphatfabrik u. a.) übersät; stets enthält die Luft dort die Atemwege mehr oder weniger reizende Substanzen, darunter sicher Schwefeldioxyd und Fluorwasserstoff. Das Gutachten der von der Belgischen Regierung eingesetzten Sachverständigen kam denn auch zu dem Schluß, daß die Vergiftungen durch Schwefeldioxyd und Schwefeltrioxyd hervorgerufen worden seien und daß die Wirkung dieser Gase in einzelnen Fällen durch das gleichzeitige Auftreten von Fluorwasserstoff verstärkt worden sei. Die gesteigerte Bildung von Oxyden des Schwefels bei der Verbrennung von Kohle könne durch eine Vereinigung ungünstiger meteorologischer Bedingungen und durch die Gegenwart von diese Oxydation beschleunigenden Stoffen erklärt werden (MAGE und BATTI). FENNER nimmt dagegen an, daß es sich um kombinierte Vergiftungen im wesentlichen nur durch Fluorverbindungen gehandelt habe, wie Fluorwasserstoff, Fluorsilicium, Kieselfluorwasserstoff und die noch wenig bekannten Siliciumfluorhydrine.

Daß unter den obwaltenden Umständen Fluorwasserstoff, Schwefeldioxyd und ähnliche Reizgase die beobachteten Reizerscheinungen hervorrufen können, ist nicht zu bestreiten. Dagegen ist noch nicht völlig geklärt, wodurch die

Todesfälle verursacht wurden. Es ist dabei namentlich daran zu denken, daß Hüttenrauch auch andere Giftstoffe, z. B. Arsenwasserstoff oder ähnlich wirkende Substanzen, enthalten kann.

In *Färbereien* kommt es nicht selten zu Entstehung dichter Nebel, die je nach den Arbeitsbedingungen die verschiedensten Schwebstoffe enthalten können. In Frage kommen Chlorwasserstoff, Schwefeldioxyd, Schwefelsäure, Hydrosulfit, Ameisensäure, Essigsäure; Chlor, Ammoniak, Chlorammonium, Formaldehyd, Anilin, p-Phenylendiamin u. a. (H. MEYER).

b) Künstliche Nebel. Die Erzeugung künstlicher Rauch- und Nebelwolken wurde bereits im Weltkriege zu Tarnungszwecken vielfach militärisch auswertet und ist in der Folgezeit auch anderweitig benutzt worden, so für Reklamezwecke als sog. „Himmelschrift“, zur Schädlingsbekämpfung, als Frostschutz u. a. Es handelt sich hier anscheinend um ein noch vielfacher Entwicklung fähiges Gebiet.

Die bekanntesten Stoffe zur Erzeugung künstlicher Nebel sind: brennender Phosphor, weiter sog. „Nebelsäure“, das ist Schwefeltrioxyd, gelöst in Schwefelsäure oder als kolloidale Lösung in Chlorsulfonsäure (Bildung feinsten Tröpfchen Phosphor- bzw. Schwefelsäure), Titan- oder Siliciumchlorid (Bildung von Titan- bzw. Kieselsäurehydrat und Chlorwasserstoff; mit letzterem erzeugt gleichzeitig verwendetes Ammoniak Chlorammonium als Verstärkung des Nebels).

Zur Erzeugung von künstlichen Nebeln läßt man die Nebelstoffe gewöhnlich unter Druck aus Röhren, Düsen oder dgl. ausströmen oder man benutzt sog. Verdampfer-Nebelgeräte, bei denen „Nebelsäure“ (s. unten) auf Kalk einwirkt; durch die Reaktionswärme erfolgt dann Verdampfung des Nebelstoffes.

Eine weitere Art künstlicher Nebel erhält man durch Erhitzen von Zinkstaub mit aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffverbindungen, wie Tetrachlorkohlenstoff, Hexachloräthan; dabei entstehen als Schwebstoffe Kohlenstoff und mehr oder weniger stark chlorhaltiges Zinkoxyd. Streng genommen wird man diese künstlichen Nebel besser als „künstlichen Rauch“ zu bezeichnen haben.

Zur Erzeugung der zu Reklamezwecken verwendeten sog. „Himmelschrift“ läßt der Flugzeugführer in das Auspuffrohr des Motors einen geeigneten Nebelstoff (meist „Nebelsäure“) fließen; dieser wird durch die heißen Motorabgase in Nebelform ausgestoßen. Durch geeignete Lenkung des Flugzeuges kann diesen Nebelstreifen dann die Form von Buchstaben u. dgl. gegeben werden. Voraussetzung sind natürlich geeignete meteorologische Bedingungen (Wind, Geschwindigkeit, Luftfeuchtigkeit).

Zur Erzeugung von künstlichem Nebel als *Frostschutz* werden Verdampfer-Nebelgeräte empfohlen, bei denen „Nebelsäure“ auf Kalk einwirkt. In dem durch die Reaktionswärme entstehenden Nebel sind die Schwebstoffe äußerst fein verteilt; deshalb ist insbesondere keine Beschädigung der eingenebelten Kulturen durch herabfallende Säuretropfen zu befürchten, wie dies bei dem durch Sprühgeräte erzeugten Nebel der Fall ist. (GAUTIER). Weiteres siehe den Abschnitt: „Einfluß von Gasen und verwandten Stoffen auf Pflanzen“.

Über die *Einwirkung von künstlichem Nebel oder Rauch auf den menschlichen Organismus* hat MUNTSCHE (2) eine die bisherigen Erfahrungen zusammenfassende Studie veröffentlicht. Danach sind im allgemeinen die bei der künstlichen Vernebelung gebildeten Schwebstoffe, normalerweise — d. h. wenn man sich

nicht in unmittelbarer Nähe der Entwicklungsgefäße befindet — in so geringer Konzentration vorhanden, daß sie höchstens eine Reizung durch oberflächliche Anätzung der betroffenen Schleimhäute, unter Umständen auch der äußeren Haut, hervorrufen. Die Stärke dieser Reizwirkungen hängt ab von der Dichte des Nebels und der Dauer der Einwirkung, sowie von der individuellen Empfindlichkeit; sie sind aber in jedem Falle unbedenklich und lassen keine Folgen befürchten. Schutz gewährt unter Umständen schon ein vor den Mund gehaltenes gebauschtes Taschentuch.

Unangenehmer ist der aus Bergermischung u. dgl. entstehende Nebel bzw. Rauch. Er kann bei längerer Einwirkung neben Husten auch allgemeine Symptome, wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz hervorrufen, wie sie ähnlich auch bei dem durch Einatmung feinsten Zinkoxydteilchen entstehenden Gießfieber beobachtet werden. Wenn auch Fieber kaum zustande kommt, so sind doch die Erscheinungen immerhin so unangenehm, daß ein längeres Verweilen als höchstens $\frac{1}{2}$ Stunde in einem Bergermischungnebel zu widerraten ist.

Ganz analog beurteilt RICHTERS die Einwirkung von künstlichen Nebeln in den gewöhnlichen Konzentrationen für *Haustiere* auch bei längerer Einatmung als ungefährlich. Auch Futtergewächse und Gräser oder trockene Futtermittel werden durch die Nebel nicht beeinflußt bzw. für den Genuß untauglich gemacht.

Rauch- und Brandgase. Normale Rauchgase enthalten stets Sauerstoff, Stickstoff, Kohlenoxyd, Kohlendioxyd und Wasserdampf. Daneben können liefern: Schwefelhaltiges Material, z. B. Braunkohle: Schwefeldioxyd, Schwefeltrioxyd oder Schwefelwasserstoff und die verschiedensten organischen Schwefelverbindungen; chlorhaltiges: Chlorwasserstoff und Chlor; fluorhaltiges: Fluorwasserstoff, Fluorsilicium, Kieselfluorwasserstoff; stickstoffhaltiges (z. B. Fleisch, Wolle, Haare): Stickoxyde, Cyanverbindungen, Ammoniak, Pyridin und andere organische Stickstoffverbindungen; Kohlehydrate und Holz: Aldehyde, namentlich Furfurol, niedere Fettsäuren, Ketone, Phenole u. a. m.; Fette und Öle: u. a. Aldehyde, insbesondere Acrolein und Crotonaldehyd, beide stark reizend.

Rauchvergiftungen. Der *Brand des alten Schlosses in Stuttgart* am 21. und 22. 12. 31 hat eine auffallend große Anzahl von zum Teil tödlichen Rauchvergiftungen der Feuerwehrleute zur Folge gehabt. Der Grund lag in der eigenartigen Bauart des Schlosses: in den tiefen, zum Teil hohlen, zum Teil mit Spreu ausgefüllten Zwischendecken hatte das Feuer bereits tagelang geschwelt und infolge ungenügenden Luftzutrittes und entsprechend gehemmter Verbrennung hatten sich dabei hohe Konzentrationen Kohlenoxyd ansammeln können. Dies war nicht vorauszusehen gewesen; die Mannschaften waren nur mit Filtergeräten ohne Kohlenoxydschutz ausgerüstet und erlitten somit beim Aufbrechen der Zwischendecken bzw. Fußböden schwere Kohlenoxydvergiftungen [BENDER (2)].

Der *Rauch von brennendem Cayennepfeffer* (*Capsicum frutescens* bzw. *fastigiatum*) wirkt stark reizend auf die Schleimhäute namentlich der oberen Atemorgane. Die südamerikanischen Indianer bedienten sich deshalb schon vor 400 Jahren dieses Rauches gegen die Spanier. Ebenso stark reizend wirkt der Rauch des dem Cayennepfeffer botanisch nahestehenden Paprika (*Capsicum annum* bzw. *longum*), wie dies in Ungarn bei Bränden von Paprikamühlen häufig zu beobachten ist (HIRSCH). In beiden Fällen ist Träger der Reizwirkung

das in der Droge enthaltene, bei etwa 115° unzersetzt flüchtige sog. Capsaicin. Capsicumpulver ist übrigens auch ein Bestandteil der Ladung mancher sog. Scheintod-Gaspistolen.

Kanadische Indianer sollen nach THEVET, wenn sie einen Angriff ihrer Feinde erwarteten, ihre Hütten mit Holz- und Reisigbündeln umgeben haben, die mit dem Fett des Wolfsfisches oder anderer Fische getränkt waren. Beim Anzünden dieses Holzes entwickelte sich dann ein schwerer, schwarzer, übelriechender Rauch, der bei Einatmung tödlich wirkte (HIRSCH). Hier handelt es sich offenbar im wesentlichen um die bekannte Wirkung von Acrolein und ähnlichen Stoffen, wie sie bei Verbrennung von Fetten entstehen.

6. Teer und Pech.

Einatmung der Dämpfe führt zu Vergiftungen, deren Charakter von der je nach Herkunft des betreffenden Teeres verschiedenen Zusammensetzung abhängt. Es enthalten im wesentlichen:

Holzteerdämpfe: Kohlenwasserstoffe, besonders Naphthene, ferner Phenole.

Steinkohlenteerdämpfe: Kohlenwasserstoffe, und zwar vorwiegend aromatische, Phenole, Pyridin, Chinolin, Acridin u. a. Basen.

Braunkohlenteerdämpfe: weniger Kohlenwasserstoffe und Basen als Steinkohlenteer, dafür aber viel Schwefelverbindungen.

Der *Teergehalt des Staubes von geteereten Straßen* ist nach LEHMANN (2) so gering, daß er für die etwaige Erzeugung von Krebs bei den Benützern der Straße praktisch nicht in Frage kommen kann; er ist weit geringer als in durch Tabakrauch verunreinigter Luft. Auch die Straßenarbeiter sind durch Teerkrebs kaum gefährdet, der in anderen Industrien bei sorgloser Arbeit nicht selten ist.

Andererseits sucht McNALLY im *Teer des Zigarettenrauches* die mögliche Ursache für die chronische Bronchitis der Zigarettenraucher und die erwiesene Zunahme des Lungenkrebses. BOGEN und LOOMIS konnten allerdings durch Behandeln von Mäusen und Kaninchen mit Tabakteer carcinomähnliche Erkrankungen nicht hervorrufen.

7. Moderne Feuerlöschmittel.

Die Dämpfe der für diese Zwecke benutzten flüchtigen aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffe sind durchgehends mehr oder weniger giftig. Ein Teil der in Frage kommenden Stoffe kann weiter sekundär durch die bei der pyrogenen Zersetzung entstehenden giftigen Produkte (Phosgen, Chlorwasserstoff u. a.) gefährlich werden.

KIONKA warnt davor, Feuerlöschapparate, die Tetrachlorkohlenstoff zerstäuben, zum Ablöschen brennender Menschen zu benutzen, da Tetrachlorkohlenstoff von der durch Verbrennung geschädigten Haut leicht aufgenommen wird und dann zu resorptiven Vergiftungen führen kann.

Zur Entfernung der bekannten giftigen Zersetzungsprodukte von Tetrachlorkohlenstoff aus verqualmten Räumen läßt das D.R.P. 547048 der Excelsior Feuerlöschgeräte A.G. Berlin aliphatische, aromatische oder namentlich auch heterocyclische Basen, gegebenenfalls in wässriger Lösung, verstäuben. Die genannten Basen sollen, auch im Überschuß verwendet, nicht so belästigen, wie das zu gleichem Zwecke benutzte Ammoniak.

Zu Feuerlöschzwecken wurden neuerlich u. a. auch empfohlen Gemische von Tetrachlorkohlenstoff mit Äthylenchlorid (A. P. I 817 893, Carbide and Carbon Chemicals Corp. New York), ferner von Brommethyl mit Pentachloräthan zusammen mit Stickstoff als Druckgas (E. P. 369003 von R. H. Sansome, Hampton), weiter auch Schwefelhexafluorid (D.R.P. 547 888, Komet-Kompagnie für Optik, Mechanik und Elektrotechnik G. m. b. H.).

8. Lösungsmittel.

Als Lösungsmittel werden in der Technik mehr oder weniger flüchtige Flüssigkeiten im wesentlichen aus den Reihen der Kohlenwasserstoffe und Verwandten, der halogenierten Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester, Aldehyde, Ketone und Terpene benutzt. Allen Lösungsmitteln gemeinsam ist ein mehr oder minder gutes Lösungsvermögen für Öle, Fette und Harze; im übrigen gibt es kein Universallösungsmittel, wohl aber sind einzelne Gruppen von Lösungsmitteln für bestimmte Zwecke besonders geeignet.

Die Dämpfe aller Lösungsmittel wirken grundsätzlich narkotisch; der Grad dieser Wirkung ist verschieden. Ebenso reizen sie sämtlich mehr oder weniger stark die Schleimhäute des Auges und der Atemwege. Daneben können, namentlich bei chronischer Einwirkung, schwere Störungen des Nervensystems, auch Schädigungen der Organe (namentlich Herz und Leber) eintreten.

Bestimmend für die Stärke der Wirkung sind in erster Linie die physikalischen Eigenschaften der einzelnen Stoffe. Dabei ist zu beachten, daß ihre Flüchtigkeit mit dem Siedepunkt oder dem Dampfdruck keineswegs parallel geht.

Daneben ist auch die mehr oder weniger hohe chemische Reaktionsfähigkeit von Bedeutung: chemisch labile Verbindungen zerfallen entweder schnell in harmlose Produkte oder sie können durch sekundäre Reaktionen oft schwere Schädigungen veranlassen. Chemisch stabile Produkte dagegen sind im allgemeinen viel harmloser und haben namentlich keine Spätwirkungen. Wenn schon manche Lösungsmittel als besonders giftig gelten, so z. B. gewisse Methylverbindungen, Schwefelkohlenstoff, Tetrachloräthan, so ist doch eine schärfere Gliederung hinsichtlich der Schädlichkeit bisher noch nicht möglich, da bei Eintritt und Verlauf der Vergiftungen zuviel verschiedene Faktoren mitwirken können.

Jedenfalls stehen Vergiftungen durch Dämpfe von Lösungsmitteln zur Zeit im Vordergrund des gewerbehygienischen Interesses. Nicht zum mindesten dazu beigetragen haben die schon seit Jahren leider bisher vergeblich bekämpften Mißstände in der Deklaration wie in der Reklame überhaupt. Diese Mißstände erschweren die Übersicht über dieses Gebiet der Gewerbetoxikologie ganz außerordentlich. Unter allerlei Phantasienamen gelangen Lösungsmittel verschiedenster Art bzw. Gemische von ihnen in den Handel, deren Zusammensetzung geheim gehalten wird und die, zum Teil nicht aus böser Absicht, sondern nur aus Unkenntnis der tatsächlichen Verhältnisse als „völlig unschädlich“ bezeichnet werden. Sehr richtig sagt in diesem Sinne ZANGGER [3], einer der Hauptvorkämpfer zur Beseitigung dieser Übelstände: „Unschädlichkeit“ in der Reklame heißt häufig nichts anderes als „von den Ärzten übersehen, auch von bestimmten Begutachtern“. Wie gewöhnlich in solchen Fällen — auf dem Gebiet der Arzneimittelproduktion bestehen bekanntlich leider immer noch ganz analoge Verhältnisse — handelt es sich bei derartigen Beanstandungen haupt-

sächlich um die Produkte kleinerer Firmen. Ebenso bestehen auch die Hauptgefahren der Schädigung durch Lösungsmittel bei den kleinen Verbrauchern, in Kleinbetrieben oder in der Hausindustrie, wo die Arbeiter, sei es mangels nötiger Aufklärung, sei es infolge Fehlens der nötigen Aufsicht in sträflicher Weise die gebotenen Vorsichtsmaßnahmen außer acht lassen. Demgegenüber muß anerkannt werden, daß viele größere Firmen, die Lösungsmittel herstellen oder in den Handel bringen, bemüht sind, den Geboten der Arbeitshygiene weitestgehend Rechnung zu tragen. Als vorbildlich sei hier genannt das von der I. G. Farbenindustrie herausgegebene, etwa 150 Seiten starke Buch über die von ihr hergestellten Lösungs- und Weichmachungsmittel, das dem Verbraucher jede wissenswerte Anweisung gibt, wenschon auch hier vielleicht auf die möglichen Gefahren bei Einatmung der Dämpfe noch nachdrücklicher hätte hingewiesen werden können.

Auf der anderen Seite ist mehr und mehr festzustellen, daß auch Betriebe, die größere Mengen Lösungsmittel verbrauchen, in wohlverstandenen eigenen Interesse für die nötigen Schutzmaßnahmen und für gewissenhafte Aufklärung und Überwachung der Arbeiter sorgen.

Unter den Maßregeln, die zur Verhütung von Vergiftungen durch Lösungsmittel geeignet sind, stehen im Vordergrund neben geeigneten Ventilations- und Absaugvorrichtungen die modernen Verfahren zur Rückgewinnung der Lösungsmittel. Hierüber sind verschiedene eingehendere Abhandlungen von HERBERT erschienen, auf die hier verwiesen sei. Über moderne Entlüftungsanlagen orientiert gut die von der Deutschen Gesellschaft für Gewerbehygiene herausgegebene Schrift von WENZEL-ALVENSLEBEN-WITT: Tauch- und Spritzverfahren.

Bei einer Prüfung der Giftigkeit von Lösungsmitteldämpfen im Tierversuch sind zweckmäßig folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Feststellung der akuten narkotischen Wirkung, und zwar:
 - a) Eintritt der ersten Gleichgewichtsstörungen (Taumeln);
 - b) Liegenbleiben (Unfähigkeit, sich wieder zu erheben);
 - c) Erlöschen aller Reflexe einschließlich des Cornealreflexes (tiefe Narkose).

Der Cornealreflex ist übrigens nicht immer der zuletzt erlöschende Reflex.

2. Feststellung der Wirkung bei chronischer Einatmung unter Anwendung von Konzentrationen, die innerhalb 6—8 Stunden noch nicht narkotisch wirken. Dauer: 1 Woche lang täglich 6—8 Stunden.

3. Feststellung etwaiger Nachwirkungen.

4. Feststellung der Reizwirkung.

In der Tabelle S. 246 u. 247 sind die wichtigsten derzeit verwendeten Lösungsmittel in Anlehnung an eine Zusammenstellung von JACOBY, aber nach chemischen Gruppen geordnet, aufgeführt.

Die neuere Literatur über

Vergiftungen durch Dämpfe von Lösungsmitteln

der verschiedensten Zusammensetzung ist außerordentlich groß. Die bei diesen Vergiftungen beobachteten Erscheinungen sind indes im wesentlichen immer die gleichen, wie sie eingangs dieses Abschnittes wiedergegeben wurden. Im nachstehenden seien deshalb nur einige aus dem einen oder anderen Grunde bemerkenswerte Veröffentlichungen erwähnt.

Die wichtigsten Lösungsmittel.

Name	Kp. ¹ °C	Verwendung zu Lösungsmitteln für ²	Name	Kp. ¹ °C	Verwendung zu Lösungsmitteln für ²
<i>I. Kohlenwasserstoffe und Verwandte.</i>			<i>IV. Halogenierte Alkohole.</i>		
Pentan (Petrol- äther)	37	F H K	Äthylenglykol	191—200	Fa
Benzin	50—160	F H K	Cyclohexanol .	160	F H
Petroleum . .	150—300	F H	Methylcyclo- hexanol . . .	170—180	F H
Benzol	80	F H K	<i>V. Äther.</i>		
Toluol	110	F H K N ZÄ	Äthyläther . .	34—35	F H N
Äthylbenzol . .	134	F H K N ZÄ	Methylglykol .	115—130	A H N
Xylol	137—139	F H K N ZÄ	Äthylglykol . .	126—138	F H N ZÄ
Cymol	175	F H	Butylglykol . .	164—182	F H N ZÄ
Cyclohexan . .	81	F	<i>VI. Ester.</i>		
Tetralin	205—208	F H	Diäthylcarbonat	120—130	N H
Dekalin	189—191	H	Äthylbutyl- carbonat . . .	135—175	N H
Dioxan	94—110	A H N ZÄ	Methylformiat	25—40	} A F N { kaum in Ge- brauch
Schwefel- kohlenstoff . .	46	F H K	Äthylformiat . .	53—76	
<i>II. Halogenierte Kohlenwasserstoffe.</i>			Butylformiat . .	107	
Methylenchlorid	40—42	F H K	Amylformiat . .	123,5	N H
Chloroform . .	61	F K	Methylacetat . .	56—62	A F H N ZÄ
Tetrachlor- kohlenstoff . .	76—77	F H K	Äthylacetat . .	74—77	A F N
Äthylchlorid . .	12,5	F	n-Propylacetat	101,5	A F N
Äthylbromid . .	38,5	F	Isopropylacetat	90—93	N
Äthylenchlorid	81—87	F H K	Butylacetat . .	121—127	F H N ZÄ
Tetrachloräthan	145,5	A N	Isobutylacetat .	116—117	N H
Pentachlor- äthan	159,5	A K	Amylacetat . . .	142	F H N
Dichloräthylen	55	F H	Glykolmono- acetat	178—195	A F Fa H N
Trichloräthylen	87	F H	Methylglykol- acetat	138—152	A H N
Perchloräthylen	119	F H	Äthylglykol- acetat	149—156	H N ZÄ
Chlorbenzol . .	132	F H K	Benzylacetat . .	213—216	N
Dichlorbenzol .	167—180	F H K	Monoacetin . . .	200	N
<i>III. Alkohole und Verwandte.</i>			Diacetin	260	A N
Methylalkohol .	64—65	F A H N	Triacetin	258	A
Holzgeist (Vor- u. Nachlauf)	etwa 66	Fa H N	Cyclohexyl- acetat	170—177	} F N K N ZÄ
Äthylalkohol . .	78	F Fa H	Methylcyclo- hexylacetat . .	176—193	
n-Propylalkohol	96—98	F H	Äthylpropionat	92—99	H N
Isopropylalkohol	79—82	F Fa H ZÄ ZE	n-Propyl- propionat . . .	118—125	H N
n-Butylalkohol	114—118	F H N ZE			
Isobutylalkohol	108	F Fa H N ZÄ ZE			
Amylalkohol . .	90—135	F H N ZÄ ZE			
Diacetonalkohol	150—165	A H N ZÄ			
Benzylalkohol	204—208	A F A N			

¹ Annähernd; die technischen Produkte des Handels geben schwankende Zahlen.

² A = Acetylcellulose H = Harze ZÄ = Celluloseäther
 F = Fette und Öle K = Kautschuk ZE = Celluloseester
 Fa = Farben N = Nitrocellulose

Die wichtigsten Lösungsmittel (Fortsetzung).

Name	Kp. ¹ °C	Verwendung zu Lösungsmitteln für ²	Name	Kp. ¹ °C	Verwendung zu Lösungsmitteln für ²
<p>n-Butyl- propionat . . 130—143 H N Amylpropionat 160 H N Äthylbutyrat . 120—127 H N n-Propylbutyrat 135—145 H N Butylbutyrat . 145—165 H N Isobutylbutyrat 145—160 H N Amylbutyrat . 160—180 N Acetylglykol- säureäthyl- ester 181—195 A F H N Äthyllaktat . . 155 A F H K N Butyllaktat . . 170—195 F H N</p>			<p>VIII. <i>Ketone.</i> Aceton 55—56 Acetonöl . . . 70—120 Methyläthyl- keton 81 Cyclohexanon . 150—156 Methyl- cyclohexanon 169—175</p>		
<p>VII. <i>Aldehyde.</i> Dimethylacetal 64 A H N ZÄ Furfurol . . . 162 A H N ZE</p>			<p>IX. <i>Laktone.</i> Butyrolakton . 206 A N Valerolakton . 206 A N</p>		
			<p>X. <i>Terpene.</i> Terpentinöl . . 155—165 F H Kienöl etwa 160 F H Leichtes Campheröl . 170—180 H</p>		

Nach PIGNATARI sollen fast alle Lösungsmittel, die beim Kaninchen eine experimentelle Vergiftung zu erzeugen vermögen, auch eine mehr oder weniger schwere Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels hervorrufen, die sich als Hyperglykämie oder Glykosurie äußert. Der Mechanismus dieser Wirkung wird in einer Schädigung des Pankreas (Unterproduktion von Insulin) oder der Leber (Störung der Glykogenbildung) gesucht.

Verhältnismäßig zahlreich sind die Veröffentlichungen über Vergiftungen durch das Schutzanstrichmittel *Inertol*. Es handelt sich dabei um ein Präparat, das zu 1/3 Xylol und Toluol, daneben Benzol enthält. Demgemäß rufen die Dämpfe neben örtlichen Reizerscheinungen die bekannten, für die genannten aromatischen Kohlenwasserstoffe typischen Vergiftungserscheinungen hervor; auch Todesfälle wurden beobachtet (BEGER, ROSENTHAL-DEUSSEN [2], STOCKÉ).

Über eine tödliche Vergiftung mit dem vorwiegend Perchloräthylen enthaltenden Lösungsmittel *Tetralix* berichten BEYER und GERBIS. Näheres siehe bei Perchloräthylen.

Eine Vergiftung mit Todesfolge durch *Tetrachloräthan* infolge jahrelang fortgesetzten Ansaugens von mit den betr. Lösungen gefüllten Pipetten mit dem Munde wurde unter Tetrachloräthan bereits erwähnt.

Die Dämpfe von *Nitrolacken*, die als Lösungsmittel neben Spiritus *Butylalkohol* und *Butylacetat* enthielten, riefen bei Arbeitern einer Strohhutfabrik heftige Bindehautentzündungen hervor, die wohl im wesentlichen durch das Butylacetat ausgelöst wurden (KRÜGER). In einem anderen Falle erzeugten Nitrolacke, in denen ebenfalls *Butylacetat* in Mischung mit Benzol, Toluol und

¹ Annähernd; die technischen Produkte des Handels geben schwankende Zahlen.

² A = Acetylcellulose H = Harze ZÄ = Celluloseäther
F = Fette und Öle K = Kautschuk ZE = Celluloseester.
Fa = Farben N = Nitrocellulose

Xylol enthalten war, Benommenheit, Kopf- und Magenbeschwerden. WEBER und GUEFFROY nehmen an, daß eine solche Kombination von aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Butylacetat anscheinend eine ungünstige Gesamtwirkung besitzt. Andererseits besitzen gerade solche Gemische ein besonders rasches Trocknungsvermögen.

Von allgemeinem Interesse ist auch eine Verordnung des Berliner Polizeipräsidenten vom 10. 7. 31 (Reichsgesundheitsblatt 1931, Nr. 35, S. 546), die die Verwendung von Äther, Aceton, Essigäther, Kohlenwasserstoffen, hydrierten und chlorierten Kohlenwasserstoffen für Haarwäsche und Trocknen verbietet. Hierbei war nicht allein die Feuergefährlichkeit maßgebend, die diese Stoffe zum Teil besitzen, sondern auch ihre resorptive Giftwirkung und nicht zum wenigsten die Möglichkeit von Vergiftungen durch Einatmung der Dämpfe.

Zum Schluß sei noch auf zwei neuerdings erschienene Werke hingewiesen: O. JORDAN, Chemische Technologie der Lösungsmittel. Berlin: JULIUS SPRINGER 1932 und auf das englische sehr eingehende Spezialwerk von THOS. H. DURRANS.

9. Gase in der Kälteindustrie.

Die in der Kältetechnik verwendeten Stoffe — komprimierte Gase oder Flüssigkeiten — sind sämtlich geeignet, bei Einatmung der Dämpfe mehr oder weniger schwere Gesundheitsschädigungen herbeizuführen.

In Frage kamen bisher hauptsächlich:

In Deutschland: für größere Maschinen Kohlendioxyd oder Ammoniak, für Kleinkältemaschinen Schwefeldioxyd, Ammoniak, Kohlendioxyd [auch in fester Form (SCHÜTZ)]; *in Amerika:* für kleinere Maschinen Äthan, Propan, n-Butan, Isobutan („Freezol“), Äthylen, Methylenchlorid („Carrene“), Dichloräthylen („Dieline“), Methylformiat, Dimethyläther, Schwefelhexafluorid; für größere Apparaturen Kohlendioxyd, Ammoniak, aber auch Methylenchlorid und Methylchlorid.

Gegen die Anwendung des letztgenannten Stoffes, ebenso wie gegen die von Methylbromid, Äthylchlorid und Äthylbromid sind allerdings wegen ihrer Gefährlichkeit schwerwiegende Einwände erhoben worden. Diese Bedenken werden durch Versuche, die von amtlicher amerikanischer Seite an jeweils über 100 Hunden, Affen und Meerschweinchen angestellt wurden, wenigstens insofern eingeschränkt, als sich daraus ergibt, daß die Gefahren bei einmaliger mehrstündiger Einatmung kleinster Mengen nicht groß sind. Nichtsdestoweniger bleibt die Tatsache bestehen, daß die genannten Stoffe in mehr als einer Hinsicht gefährlich und nebenbei auch verhältnismäßig unwirtschaftlich sind.

WENZEL (2) empfiehlt übrigens zur Herabminderung der Gefahren den Zusatz gewisser Warnstoffe (z. B. 1% Acrolein) zu den Kältemitteln, ähnlich wie das bekanntlich bei der zu Entwesungszwecken verwendeten Blausäure mittels gewisser Augenreizstoffe bereits geschieht.

Dagegen werden in Amerika neuerdings organische Fluorverbindungen (CF_3Cl , CFCl_3), insbesondere aber Difluordichlormethan (CF_2Cl_2 , „Freon“) benutzt, die nach den bisherigen Angaben auch in hohen Konzentrationen ungiftig sein sollen (THOMPSON, WENZEL).

An Stelle von Ammoniak werden neuerdings auch niedere aliphatische Amine empfohlen.

Eine übersichtliche Schilderung der modernen Kältemittel und ihrer Gefahren sowie über zweckmäßige Schutzmaßnahmen gibt WENZEL.

10. Gase im Kriege.

Der vielfach gebrauchte Ausdruck „Kampfgase“ ist besser durch „chemische Kampfstoffe“ zu ersetzen, weil die im sog. Gaskampf verwendeten Substanzen meistens keine Gase, sondern flüssige oder feste Stoffe sind, die als Dampf oder als Schwebstoffe zur Wirkung gelangen.

Neue chemische Kampfstoffe sind nicht bekanntgeworden. Gelegentliche entgegenstehende sensationell aufgemachte Nachrichten in der Tagespresse haben sich bisher stets als Phantasie erwiesen. Vielmehr kommt mehr und mehr die Ansicht zum Ausdruck, daß wirksamere Kampfstoffe als die aus dem Weltkrieg bereits bekannten Haupttypen „Grünkreuz“ (Phosgen), „Blaukreuz“ (als Schwebstoffe wirkende hochmolekulare aromatische Arsine) und „Gelbkreuz“ (Dichloräthylsulfid) kaum mehr zu finden sein werden.

Einteilung der chemischen Kampfstoffe. Bereits früher ist darauf hingewiesen worden, daß die Einteilung der schädlichen Gase und Dämpfe nach ihrer pharmakologisch-toxikologischen Wirkung sich nicht mit der vorzugsweise nach militärischen Gesichtspunkten erfolgten üblichen Einteilung der chemischen Kampfstoffe deckt.

Dieser Umstand mag mit die Ursache gewesen sein, daß im Schrifttum, namentlich in den neuerdings gewaltig angeschwollenen Veröffentlichungen über den sog. zivilen Luftschutz, eine zunehmende Uneinheitlichkeit hinsichtlich der Charakterisierung bzw. Einteilung der verschiedenen Arten von chemischen Kampfstoffen sich ergeben hat. Es war deshalb sehr zu begrüßen, daß in der Zeitschrift „Gasschutz und Luftschutz“ [2, 123 (1932)] die folgende sehr zweckmäßige Einteilung der Kampfstoffe als allgemeinverbindlich vorgeschlagen wurde:

1. *Reizstoffe*, und zwar
 - a) Augenreizstoffe (Hauptvertreter: Bromaceton, Chloracetophenon, Brombenzylcyanid).
 - b) Nasen- und Rachenreizstoffe (Hauptvertreter: Diphenylarsinchlorid und -cyanid).
2. *Erstickende Kampfstoffe* (Hauptvertreter: Phosgen, Chlorameisensäurechlormethylester, Chlorpikrin).
3. *Ätzende Kampfstoffe* (Hauptvertreter: Dichlordiäthylsulfid, Lewisit).
4. *Sonstige schädliche Stoffe*, wie Blausäure, Kohlenoxyd, Nitrose Gase usw.

Es muß aber zur Vermeidung von Irrtümern auch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß der in dieser Einteilung vorgesehene Begriff „Reizstoff“ nur einen Teil der „Reizgase“ bzw. „Ätzgase“ im gastoxikologischen Sinne umfaßt (vgl. S. 144).

Ebenso ist unter „Erstickende Kampfstoffe“ im militärischen Sinne etwas ganz anderes zu verstehen, als unter dem gastoxikologischen Begriff „Stickgase“. Streng genommen ist nämlich mit einziger Ausnahme von Sauerstoff jedes Gas ein „Stickgas“, denn jedes tötet in letzter Linie durch Erstickung: Stickstoff ebenso wie Chloroform, Phosgen oder Arsenwasserstoff. Verschieden ist dabei nur der Weg, auf dem diese Erstickung zustande kommt. Hieran hat man deshalb auch bei der früher (S. 143) wiedergegebenen toxikologischen Einteilung der giftigen Gase und Dämpfe angeknüpft und speziell den Begriff

„Stickgase“ auf die Gase ohne Reizwirkung beschränkt. „Erstickende Kampfstoffe“ im militärischen Sinne dagegen umfassen lediglich die Stoffe vom Wirkungscharakter des Phosgens, das sind also solche mit Reizwirkung.

Klarer Überblick über derartige verschiedene Begriffe unter gleicher oder ähnlicher Bezeichnung ist dringend erforderlich [ZERNIK (2)].

Dankenswert sind auch einige andere Vorschläge zur besseren Präzisierung der bisher meist üblichen Fachausdrücke.

So soll anstatt der bisher gebräuchlichen Bezeichnung „Nebelstoffe“ — das sind in feinsten Tröpfchen- oder Staubform in der Luft verteilte Substanzen — in Zukunft grundsätzlich nur noch der Ausdruck „Schwebstoffe“ gewählt werden und an Stelle des Begriffes „Flüchtigkeit“ wird „Sättigungskonzentration“ vorgeschlagen und damit die Menge des betreffenden Stoffes in Milligrammen bezeichnet, die bei einer bestimmten Temperatur im Kubikmeter höchstens enthalten sein kann [MIELENZ (1)].

Auch der vielfach fälschlich gebrauchte Ausdruck „Unsichtbare Gaswolken“ wird mit Recht beanstandet; es soll vielmehr unterschieden werden zwischen „Gaswolken“ als sichtbar oder „Gasschwaden“ als unsichtbar [MIELENZ (2)].

Im übrigen ist über chemische Kampfstoffe nichts grundsätzlich Neues veröffentlicht worden, wohl aber sind eine Reihe von Büchern neu erschienen, in denen das vorhandene Material kritisch gesichtet und, zum Teil durch eigene Erfahrungen ergänzt, übersichtlich zusammengestellt ist.

Ein sehr gutes Hilfsmittel für alle, die sich ganz allgemein über chemische Kampfstoffe und ihre Anwendung schnell unterrichten wollen, ist das 1932 erschienene sehr fließend geschriebene Buch von ULRICH MÜLLER: „Die chemische Waffe im Weltkrieg — und jetzt.“ Soweit toxikologische Gesichtspunkte in Frage kommen, ist bei dem sonst recht zuverlässigen Werke freilich einige Zurückhaltung geboten.

Unser gesamtes bisheriges Wissen über die Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen hat O. MUNTSCHE (1) in einem mustergültigen Leitfaden wiedergegeben.

Vom Standpunkt des Veterinärs aus ist das gleiche RICHTERS in seinem Buche „Die Tiere im chemischen Kriege“ in ausgezeichneter Weise gelungen, der ersten Monographie auf diesem Gebiete überhaupt.

Als eine sehr schätzenswerte Bereicherung unserer Kenntnisse über die Wirkung von Grün- und Gelbkreuz-Kampfstoffen charakterisiert sich das mit vorzüglichen Abbildungen versehene Buch von H. BÜSCHER „Grün- und Gelbkreuz“. Insbesondere sind hier eine größere Reihe von Hautschädigungen durch Dichlordiäthylsulfid und durch Lewisit im Bilde wiedergegeben.

Von den ausländischen einschlägigen literarischen Neuerscheinungen seien hier nur erwähnt: LUSTIG, Fisiopatologia e clinica dei gas da combattimento ad uso dei medici. Milano 1931 und Manual of treatment of gas casualties London 1930. Verschiedene meist kleinere Veröffentlichungen russischer Herkunft enthalten im wesentlichen nur bereits Bekanntes (vgl. auch S. 150).

11. Schädlingsbekämpfung durch Gase.

Unter den zur Bekämpfung tierischer und pflanzlicher Schädlinge benutzten, in Gas- oder Dampfform wirkenden Stoffen steht nach wie vor an erster Stelle

die Blausäure. Nächst ihr hat das Äthylenoxyd wachsende Bedeutung erlangt. Weiter werden angewendet: Kohlenoxyd, Schwefeldioxyd, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff, Ameisensäureester (Methyl- und Äthyl) in Verbindung mit Tetrachlorkohlenstoff (Areginal I.-G.); p-Dichlorbenzol, Hexachloräthan, Naphthalin, Anilin, Nicotin, Formaldehyd, niedrigsiedende Erdöldestillate.

Die Anwendung kann auf verschiedene Weise erfolgen:

1. Ausströmenlassen des Mittels unter Druck aus Stahlflaschen (z. B. Äthylenoxyd).
2. Verdunstenlassen (z. B. Schwefelkohlenstoff, Zyklon B).
3. Vergasen durch Verbrennen (z. B. Räucherpatronen u. dgl.).

Über die Verwendung von *Blausäure in der Schädlingsbekämpfung* ist nichts grundsätzlich Neues zu sagen.

Dagegen liegen eine ganze Reihe neuerer Veröffentlichungen vor über die Benutzung von

Äthylenoxyd in der Schädlingsbekämpfung.

Die Anwendung in der Praxis erfolgt in Form von T-Gas, einem Gemisch von 100 Teilen Äthylenoxyd und 10 Teilen Kohlensäure, das in geeigneten Druckbehältern eingeschlossen ist. Der Zusatz von Kohlensäure verfolgt einen doppelten Zweck; einmal die bei 11° siedende Flüssigkeit aus der Druckflasche herauszutreiben und durch eine entsprechende Düse zu verstäuben, weiter die Entzündbarkeit des Äthylenoxyds wenigstens einigermaßen herabzusetzen.

Normalerweise, d. h. bei Temperaturen über 15°, rechnet man bei einer Einwirkungszeit von 24 Stunden auf je 1 cbm zu vergasenden Raum 45—50 g T-Gas = 40—45 g Äthylenoxyd, entsprechend etwa 2—2,25 Vol.-%. Die genannte Einwirkungszeit soll nach Möglichkeit nicht unterschritten werden.

Unter diesen Umständen werden u. a. mit Sicherheit abgetötet: Ratten, Getreideplattkäfer (*Oryzaephilus*), Kabinettkäfer (*Anthrenus*), Kornkäfer (*Calandra*), Maiskäfer (*Sitophilus*), Mehlkäfer (*Tenebrio*) nebst Larven, Pelzkäfer (*Attagenus*), Reismehlkäfer (*Tribolium*), Schinkenkäfer (*Necrobia*), Kleidermotten, Mehlmotten und Larven; deutsche und amerikanische Schaben (*Phyllodromia* und *Periplaneta*); Wanzen mit Brut (Die Wirkung auf Wanzen besteht nach HASE in einer charakteristischen tödlichen Darmlähmung); Käse- und andere Milben.

Nach der Vergasung mit Äthylenoxyd müssen die betreffenden Räume besonders gut und nachhaltig gelüftet werden; Äthylenoxyd besitzt nämlich ein außerordentlich großes Adsorptionsvermögen.

Bei Decken, Kleidungsstücken, Betten u. dgl. bleiben etwa 10% der ursprünglich von dem Material aufgenommenen Menge Äthylenoxyd noch nach 24 Stunden adsorbiert und verschwinden nur sehr langsam. Lüften und Klopfen im Freien beschleunigt bemerkenswerterweise die Entfernung dieser restlichen Mengen nicht. Der Feuchtigkeitsgehalt der freien Luft scheint vielmehr die Wiederabgabe des ab- und adsorbierten Äthylenoxyds zu verzögern.

In den vergasteten Räumen findet sich namentlich auf vertikalen Flächen anfangs bisweilen ein feiner öliger Niederschlag; dieser rührt von den bereits erwähnten schwerer flüchtigen Verunreinigungen her.

Bei der Bekämpfung von Schädlingen in Lebensmitteln durch Äthylenoxyd wurde folgendes beobachtet:

Lebende Pflanzen sterben allmählich ab. Saatgut (Hafer, Weizen, Bohnen, Erdnüsse, Klee) wird in seiner Keimkraft mehr oder weniger beeinträchtigt. Getrocknete Früchte

werden nicht beeinflusst. Mehl soll vorübergehend einen fremdartigen Geschmack annehmen, der aber nach 24 Stunden nicht mehr bemerkbar ist. Bei fetthaltigen Nahrungsmitteln dagegen, wie Butter, Schmalz, Räucherwaren, Kakao, Schokolade soll der Geschmack dauernd beeinträchtigt werden. Im Gegensatz hierzu stellten SUDENDORF und KRÖGER an einer großen Reihe der verschiedenartigsten Lebensmittel fest, daß deren Geschmack durch sachgemäße Begasung mit Äthylenoxyd erkennbar nicht verändert wird, daß wenigstens nach 24 Stunden langer Entlüftung in keinem Falle ein abnormer Geschmack oder Geruch mehr wahrzunehmen war, und zwar auch bei Konzentrationen, die bis zehnmal höher waren als die bei Entgasungen angewandten. Sie fanden nach 6 Stunden langer Entlüftung die stärkste Adsorption bei frischem Gemüse (Rosenkohl: 11,88 mg/100 g), die schwächste bei Weizenmehl 0,44 mg/100 g). Es sind dies Mengen, die für eine Gesundheitsschädigung beim Genuß praktisch nicht in Frage kommen.

In Amerika wird neuerdings die Berberitze als Träger des sog. Becherrostes, also eines pflanzlichen Schädlings, erfolgreich mit Äthylenoxyd bekämpft (HARVEY).

Die Anwendung von Äthylenoxyd für Zwecke der Schädlingsbekämpfung ist in Deutschland reichsgesetzlich geregelt durch gemeinsame Verordnung der Reichsminister für Ernährung und Landwirtschaft und des Innern vom 26. 2. 32 und entsprechende Ausführungsbestimmungen der Einzelstaaten.

Danach ist auf Grund der Verordnung über die Schädlingsbekämpfung mit hochgiftigen Stoffen vom 29. Januar 1919 die Verwendung von Äthylenoxyd für diese Zwecke nur sachgemäß ausgebildeten Personen auf Antrag gestattet. Die Durchführung der Durchgasung von Räumen unterliegt ganz bestimmten Vorschriften, die auch der Feuer- und Explosionsgefahr des Äthylenoxyds Rechnung tragen.

Nach der Durchgasung ist eine Entlüftung von 12 Stunden, bei Wohnräumen von 20 Stunden Dauer vorgesehen, die nötigenfalls so lange fortzusetzen ist, als noch Äthylenoxyd sich in den betreffenden Räumen nachweisen läßt.

Dieser Restnachweis erfolgt entweder unter Benutzung der auf Aldehydbildung beruhenden Reaktion eines Äthylenoxyd-Luft-Gemisches mit fuchsin-schweflicher Säure (Empfindlichkeit 0,5 g/cbm) oder besser nach der von DECKERT angegebenen, bei der toxikologischen Besprechung von Äthylenoxyd näher beschriebenen Methode.

Jede mit der Anwendung von Äthylenoxyd in der Schädlingsbekämpfung beschäftigte Person muß dabei durch Gasmaske geschützt sein. Hierzu hat sich ein vergrößertes Degea-Industrieeinsatzfilter Type A (Kennfarbe braun) bewährt. Es erlaubt einen fast einstündigen Aufenthalt in einer Atmosphäre, die etwa 40 g Äthylenoxyd im Kubikmeter, das sind rund 2 Vol.-%, enthält. Eine derartige Konzentration wird aber praktisch bei Durchgasungen nie erreicht. Auch das Dräger-Atemfilter T (Spezialfilter für T-Gas) ist sehr wirksam; es vermag 5 g = etwa 2,6 l Äthylenoxyddampf aufzunehmen (SOMMER).

In neuerer Zeit verwendet man auch

Anilin in der Schädlingsbekämpfung.

Es wird, mit der doppelten Menge eines Gemisches aus gleichen Teilen Spiritus und Wasser verdünnt, gegen den Kornschädling Calandra verspritzt, oder der Fußboden der Lagerräume wird mit einer 20%igen wässrigen Anschüttelung bestrichen (BEYER und GERBIS).

Ein Merkblatt der Biologischen Reichsanstalt für Land- und Forstwirtschaft besagt dazu:

„Bei der Arbeit mit Anilin ist das Einatmen der sich entwickelnden Dämpfe möglichst zu vermeiden. Insbesondere darf zum Ausspritzen der Fugen und Spalten nur eine gewöhnliche Spritze, nicht etwa ein Verstäuber, verwendet werden. Außerdem sind während der Arbeit sämtliche Fenster und Türen des Speichers zu öffnen.“

Daneben ist aber nach BEHR ein Schutzgerät unentbehrlich; eine Maske mit Industrieinsatz A genügt.

Vorsicht ist auch geboten bei der Verwendung von *Mitteln zur Schädlingsbekämpfung, die nicotinhaltige Dämpfe entwickeln*, da gelegentlich Vergiftungen beobachtet wurden [REGENBOGEN, HERTZ (2)]. Aus dem nicotinhaltigen Material wird das Nicotin durch Verdampfen oder beim Räuchern in Freiheit gesetzt.

KIRSCHNER will die *Giftwirkung gasförmiger Insekticide* auf Grund der Schlagfrequenz des Dorsalherzens der Insekten bestimmen und danach die für die Praxis notwendige Dauer der Einwirkung und die erforderlichen Konzentrationen ermitteln.

12. Einfluß von Gasen und verwandten Stoffen auf Pflanzen.

Pflanzen werden geschädigt vor allem durch Rauchgase und hier wieder vornehmlich durch die im Rauch vorhandenen sauren Gase und Dämpfe, das sind vor allem Schwefeldioxyd, ferner Chlorwasserstoff und Fluorwasserstoff. Weiter kommen als für Pflanzen besonders schädliche Gase oder Dämpfe praktisch noch in Frage: Narcotica (z. B. die Kohlenwasserstoffe und das Äthylen im Leuchtgas), Cyanwasserstoff, Äthylenoxyd, Teer- bzw. Phenoldämpfe, Ammoniak, arsenhaltige Dämpfe.

Daß Schwefeldioxyd die Keimung von Samen zu hemmen vermag, ist bekannt. Neuere Versuche ergaben, daß diese Schädigung in hohem Maße von dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft abhängig ist. Während in trockener Luft eine Konzentration von 1:1000 (0,1%) bei $\frac{3}{4}$ stündiger Einwirkung noch ohne Einfluß auf die Keimkraft von Pollen blieb, wurde diese in feuchter Luft bereits durch eine Konzentration von 1:1 Million (0,0001%) deutlich geschädigt, durch die zehnfache Konzentration verhindert. Auch das Aufblühen von Pflanzen wurde verzögert (DÖPP).

Die als Frostschutz aus sog. Nebelsäure (40% Schwefeltrioxyd kolloidal gelöst in Chlorsulfonsäure) erzeugten Schwefelsäurenebel können in höheren Konzentrationen, wie sie z. B. in unmittelbarer Nähe der Entwicklungsgeräte auftreten, mehr oder weniger schwere Ätزشäden hervorrufen, und zwar sind wasserreiche, sowie gewisse rau behaarte Pflanzen empfindlicher, während Koniferen sehr hohe Konzentrationen lange Zeit hindurch vertragen (EXT). Auch durch herabfallende Säuretröpfchen, wie sie bei den durch Sprühgeräte erzeugten künstlichen Nebeln unvermeidlich sind, können derartige Schädigungen eintreten. Werden aber Verdampfer-Nebelgeräte benutzt, so sind die Schwebstoffe so fein verteilt, daß eine Schädigung der Vegetation nicht zu befürchten sein soll (GAUTIER).

D. Verwendung von Gasen in der Medizin.

Hier haben sich grundsätzlich neue Gesichtspunkte nicht ergeben, weder bei der Narkose und der Inhalationsanästhesie, noch in der Inhalationstherapie.

Als neu wäre allenfalls der Vorschlag von MOSSBÖCK zu erwähnen, chronische Schleimhauteiterungen des Mittelohres durch *verdünntes Chlorgas* zu behandeln, das aus einem Gasometer für 10—20 Sekunden in den gereinigten Gehörgang eingeleitet wird. Inwieweit diese Methode in weiteren Kreisen Eingang findet, bleibt abzuwarten.

Die an sich bekannte Verwendung von *Kohlendioxyd zur Behandlung von Wunden* mit schlechter Heilungstendenz wurde von PARADE (2) neuerlich als Kombination von Kohlendioxyd- und Heißlufttherapie weiter ausgebildet.

E. Behandlung von Gasvergiftungen.

Grundsätzlich Neues auf diesem Gebiet ist nicht veröffentlicht worden.

Alles Wesentliche, was über die bekannten Behandlungsmethoden zu sagen ist, hat FLURY (2) in seiner für das Deutsche Rote Kreuz verfaßten kleinen „Anweisung für die Ärzte bei dem Gasschutzdienst“, in eindrucksvoller prägnanter Kürze zusammengefaßt.

Dieser „Anweisung“ entnommen sind die nachfolgenden beiden Tabellen:

‘Kurze Übersicht über die Behandlungsmethoden.

A. Erstickende Gase mit betäubender Wirkung (Typus: Kohlenoxyd).

Hauptsymptome: Atemnot und Störungen des Bewußtseins.

Künstliche Atmung, Sauerstoff, am besten mit 5—7% Kohlensäurezusatz (außer bei Kohlensäurevergiftung), Hautreize.

Lobelin 0,01 g subcutan oder intramuskulär, besser 0,003—0,006 g intravenös, eventuell wiederholt.

Herzmittel und Analeptica:

k-Strophanthin (amorph) $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ mg intravenös (das jetzt offizielle g-Strophanthin D A B VI ist noch stärker wirksam!)

Coffein, Cardiazol, Hexeton, Coramin usw.

Ruhe, Wärme.

B. Reizgase (Typus: Phosgen und Säuredämpfe).

Hauptsymptome: Reizwirkungen, Atemnot, Bewußtsein meist ungestört.

Keine künstliche Atmung! Sauerstoff ohne Kohlensäurezusatz, bei Lungenödem Aderlaß.

Herzmittel (Strophanthin intravenös).

Absolute Ruhe, Transport möglichst vermeiden! Wärme, nötigenfalls Kleider wechseln.

Gegen Reizwirkungen:

a) an den Augen: Spülungen mit Acid. bor. (1—2%), Natr. bicarb. (3%), physiologischen Salzlösungen; indifferente oder alkalische Augensalben.

b) An Mund und Atemwegen: Gurgelwasser, Spülungen, Inhalationen mit 1% Kochsalz oder 3% Natr. bicarbon.

c) An der Haut: Feuchte Umschläge, Bäder, indifferente Salben; zur Vernichtung der Reizstoffe, z. B. von Gelbkreuzstoff, Oxydationsmittel wie Lösungen von Chloramin (etwa 1%), Wasserstoffsperoxyd (1%), gegen Bespritzung Chlorkalkpuder.

C. Sonstige Giftgase (Blutgifte, Metaldämpfe u. dgl.).

Symptome: sehr verschiedenartig.

Sauerstoffzufuhr, Wärme, Ruhe, Schonung.

Zufuhr von viel Flüssigkeit, Schwitzen, Aderlaß.

Erhaltung von Kreislauf, Atmung, Körpertemperatur.

Sonst symptomatisch.

Die wichtigsten Gase und Gasgefahren.

Name	Erkennung	Hauptsächliches Vorkommen, bzw. Zusammensetzung	Behandlung
Ammoniak	Stechender Geruch nach Salmiakgeist	Kältemaschinen, Kohleverarbeitung, Fäulnisprodukt, Chem. Fabriken	Wie Reizgase B ¹
Arsenwasserstoff .	Geruch schwach, oft kaum wahrnehmbar, knoblauchartig	Durch verunreinigte Metalle und Säuren; Löten, Metallbeizen	Wie „sonstige Giftgase“ C
Automobilabgase .	—	Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Benzin	—	—	Wie betäubende Gase A
Benzol	—	—	Wie betäubende Gase A
Brenngase	—	Vorwiegend Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Blausäure	Kratzen im Halse; Geruch „nach bitteren Mandeln“ ist unsicher:	Schädlingsbekämpfung, Gasfabriken, Düngstoffabriken, Cyanbetriebe, Galvanotechnik	Im wesentlichen wie Kohlenoxyd A
Celluloidbrände..	Oft gelbe, rötliche oder bräunliche Gase	Vorwiegend Kohlenoxyd und nitrose Gase, daneben Blausäure und Acrolein	Je nach Symptomen nach A oder B
Chlor	Grünlichgelbes Gas, erstickend	Bleichverfahren, Desinfektion, chemische Fabriken, Elektrolyse	Wie Reizgase B
Cyanverbindungen (Zyklon u. dgl.)	Wie Blausäure, zum Teil mit Reizwirkung	Schädlingsbekämpfung, chemische Fabriken	Im wesentlichen wie Kohlenoxyd A
Explosionsgase . .	—	Vorwiegend Kohlenoxyd, ev. auch nitrose Gase	Wie Kohlenoxyd A
Filmbrände	—	Im wesentlichen Kohlenoxyd und nitrose Gase	Je nach Symptomen A oder B
Gärungsgase . . .	—	Vorwiegend Kohlensäure	Wie Kohlenoxyd A
Halden- und Schlackengase .	—	Vorwiegend Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Kalkofengase . . .	—	Kohlensäure und Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Gase der Kälteindustrie . . .	—	Verschiedene Gase: Ammoniak, schweflige Säure, Kohlensäure, Methylverbindungen	Je nach Zusammensetzung
Kanalgase	—	Vorwiegend Schwefelwasserstoff und Kohlensäure	Wie Kohlenoxyd A
Kloakengase	—	Vorwiegend Schwefelwasserstoff und Kohlensäure	Wie Kohlenoxyd A
Kohlenoxyd	Farb- und geruchlos, in der Regel aber mit anderen Gasen vermischt	Wichtigstes Giftgas. Überall, wo Kohle und kohlenstoffhaltiges Material erhitzt oder verbrannt werden	A
Kohlensäure	Schwach stechend	Naturgase, Bergwerke, Gärungsbetriebe, Keller, Silos, Schächte, Brände und Explosionen, Fäulnisprodukt	Wie Kohlenoxyd A

¹ Die Buchstaben beziehen sich auf die Einteilung in der vorhergehenden „Übersicht“.

Die wichtigsten Gase und Gasgefahren (Fortsetzung).

Name	Erkennung	Hauptsächliches Vorkommen, bzw. Zusammensetzung	Behandlung
Leuchtgas	—	Hauptsächlich Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A ¹
Lösungsmittel- dämpfe	—	Sehr verschiedene Stoffe (Ester, Benzol, organische Verbindungen, chloroform- ähnliche Stoffe)	Wie Kohlenoxyd A
Motorengase . . .	—	Hauptsächlich Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Nitrose Gase (Stick- oxyde)	Gelbe, bräunliche, rötliche Gase, Ge- ruch süßlich	Gelbbrennen, aus Salpeter- säure, Sprengungen, Explo- sionen, Filmbrände, Celluloid- brände, chemische Fabriken	Wie Reizgase B
Phosgen	Geruch eigenartig süßlich	—	Wie Reizgase B
Phosphorwasser- stoff	Geruch nach faulen Fischen, schwach	Verunreinigung von Acetylen, aus Carbid, Ferrosilicium, Kalkstickstoff u. dgl.	Symptomatisch C
Rauchgase . . .	—	Reizstoffe und Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Säuren, Salzsäure u. dgl.	Geruch stechend	—	Wie Reizgase B
Schwefelkohlenstoff	Geruch nach faulem Kohl, sehr feuer- gefährlich	Schädlingsbekämpfung, Kunstseide- und Kautschuk- fabriken	Wie Kohlenoxyd A
Schwefelwasserstoff	Geruch nach faulen Eiern	Fäulnisprodukt, Abfall- betriebe, Jauchegruben usw., chemische Fabriken, Gas- anstalten	Wie Kohlenoxyd A
Schweflige Säure	Geruch stechend	Schädlingsbekämpfung, Kältemaschinen, Bleicherei, Hüttenwerke, chemische Fabriken	Wie Reizgase B
Schwelgase . . .	—	Vorwiegend Kohlenoxyd, Schwefelverbindungen	Wie Kohlenoxyd A
Staubexplosionen	—	Vorwiegend Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A
Triebgase	—	Vorwiegend Kohlenoxyd	Wie Kohlenoxyd A

F. Gasschutz.

Man unterscheidet: *Einzelerschutz* (individueller Schutz), das ist alles wodurch, sich eine einzelne Person vor der Einatmung von schädlichen Gasen oder Dämpfen sowie gegen ihre Wirkung auf die Augen und die äußere Haut schützen kann.

Soll dagegen eine größere Anzahl von Menschen gleichzeitig vor Gas geschützt werden, so ergibt sich die Notwendigkeit des *Sammelschutzes* (Kollektivschutz).

¹ Die Buchstaben beziehen sich auf die Einteilung in der vorhergehenden „Übersicht“.

Einzelschutz. Dem Einzelschutz gegen Einatmung schädlicher Gase und Dämpfe dienen die sog. Atemschutzgeräte.

Man unterscheidet 3 Gruppen:

1. Schlauchgeräte (*Frischlufegeräte*). Sie führen dem Träger durch Rohr- oder Schlauchleitungen reine Atemluft von entfernteren Stellen zu. Diese frische Luft kann auch in geeigneter Weise unter Druck zugeleitet werden (Druck- bzw. Injektorgeräte).

2. *Sauerstoffgeräte*. Diesen Apparaten ist der zur Atmung nötige Sauerstoff in komprimierter Form in einem Behälter beigegeben (Preßsauerstoffgeräte) oder der Sauerstoff wird während der Benutzung aus einem chemischen Präparat entwickelt (chemische Sauerstoffgeräte). Aus diesem Vorrat wird die im übrigen von der Außenluft völlig abgeschlossene Lunge des Trägers versorgt. Die Sauerstoffzufuhr ist entweder konstant auf etwa 2 Liter in der Minute eingestellt oder sie wird automatisch durch den Luftverbrauch des Trägers geregelt. Das ausgeatmete Kohlendioxyd geht entweder durch Ventile ins Freie (Isoliergeräte) oder die ausgeatmete Luft wird durch eingeschaltete Alkalipatronen von Kohlendioxyd befreit und gelangt mit neuem Sauerstoff gemischt wiederum zur Einatmung (Kreislaufgeräte).

3. *Filtergeräte (Gasmasken schlechthin)*. Die den Träger umgebende verunreinigte Luft geht vor ihrem Eintritt in die Atmungsorgane durch ein Filter, in dem schädliche Bestandteile der Luft zurückgehalten oder vernichtet werden. Filtergeräte sind nur brauchbar, wenn die Außenluft genügend Sauerstoff zum Atmen (mindestens 15%) enthält und durch nicht mehr als etwa 1—2% giftige Stoffe verunreinigt ist. Das Filter wird entweder unmittelbar an eine Gesichtsmaske angeschraubt (Einsatzfilter) oder, falls zu schwer, mittels eines zwischengeschalteten Schlauches an der Seite des Körpers getragen (Büchsenfilter). Die ausgeatmete Luft geht entweder wieder durch den Filtereinsatz (Pendelatmung) oder durch ein an der Gesichtsmaske angebrachtes Ventil (Ventilatmung). Als Filtermaterial dienen gekörnte hochporöse Massen verschiedener Zusammensetzung. Sie machen die Giftstoffe unschädlich durch

1. einfache Adsorption (z. B. an präparierte Kohle),
2. chemische Bindung (z. B. saure Gase an mit Alkali imprägnierten Diatomit),
3. katalytisch ausgelöste chemische Reaktionen (z. B. Überführung von Kohlenoxyd in Kohlendioxyd).

Zum Schutz gegen die meisten in der Industrie vorkommenden schädlichen Gase und Dämpfe sind sog. Spezialeinsätze konstruiert worden mit entsprechend besonders zusammengesetzten Filtermassen.

Zum Schutze gegen feinste Schwebstoffe, wie sie in Nebel und Rauch enthalten sind, müssen die Atemfilter noch besondere Einlagen (Zellstoff, Filz oder dgl.) erhalten.

Die Verbindung zwischen dem eigentlichen Atemschutzgerät und dem Träger vermitteln sog. *Anschlußstücke* (Mundstücke mit Nasenklemme, Halbmasken, einfache Vollmasken, vollständige Schutzanzüge).

Alle Gasschutzgeräte sind noch ständig Verbesserungen unterworfen; an den grundlegenden Prinzipien wurde indes bisher dabei nichts geändert. Eine eingehende Besprechung der einzelnen, zum Teil sehr beachtenswerten technischen Vervollkommnungen würde über den Rahmen dieses Aufsatzes hinausgehen.

Von den zahlreichen Neuerscheinungen auf diesem Gebiete seien deshalb hier besonders erwähnt nur:

Der *Dräger-Leichtmetall-Selbstretter*, ein Sauerstoffgerät von nur geringem Gewicht; ferner:

Das *Naszogen-Gerät*, ein neues chemisches Sauerstoffgerät; es entwickelt den Sauerstoff aus zusammen mit einem Katalysator, wie Eisenpulver, in Brikettform gebrachtem Kaliumchlorat. Diese Entwicklung wird durch örtliche Überhitzung mittels einer Zündkirsche ausgelöst.

Das Problem der chemischen Sauerstoffgeräte ist noch nicht restlos geklärt. Es bleibt abzuwarten, ob das Naszogengerät wesentliche Vorteile vor den bisher gebräuchlichen Alkalisuperoxydgeräten besitzt.

Schließlich noch die sog. *kombinierten Hochleistungsfilter*: es sind dies Einsatzfilter, die nicht nur gegen Gase und Dämpfe, sondern auch gegen Schwebstoffe schützen, wie dies bereits die relativ schwereren Büchsenfilter tun.

Im Kriege hatte man bereits den Einsatzfiltern als Schutz gegen Schwebstoffe einen sog. Schnappdeckel aus poröser Pappmasse vorgeschaltet; dieser Schutz war jedoch nicht ausreichend.

Sammelschutz. In den letzten beiden Jahren haben die Bestrebungen zur Schaffung eines Schutzes der zivilen Bevölkerung gegen feindliche Gasangriffe aus der Luft in allen Ländern wesentliche Fortschritte gemacht. In Deutschland ist unter der Oberleitung erst des Reichsministeriums des Innern, nunmehr des Reichsministeriums für Luftfahrt ein ziviler Luftschutz organisiert worden, dessen Einrichtungen derzeit noch im Werden begriffen sind. Im Rahmen desselben ist auch ein Schutz der breiten Massen der Bevölkerung — des passiven Teiles im Sinne des Luftschutzes — durch Schaffung behelfsmäßiger splitter- und gassicherer Schutzräume vorgesehen. Eine allgemeine Ausrüstung mit Gasmasken erscheint einstweilen aus finanziellen wie vor allem aus sachlichen Gründen nicht möglich. Dagegen sollen mit Gasschutzgeräten ausgerüstet werden die Angehörigen des sog. Sicherheits- und Hilfsdienstes (Polizei, Feuerwehr, Sanitätskolonnen, Technische Nothilfe u. dgl.), das ist der aktive Teil der Bevölkerung im Sinne des Luftschutzes. Die örtliche Leitung des zivilen Luftschutzes liegt im Deutschen Reiche in den Händen der Polizeibehörden, die dabei durch Sachverständige aus allen Kreisen der Bevölkerung unterstützt werden.

Die Bestrebungen zur Schaffung eines zivilen Luftschutzes stehen derzeit im Vordergrund des öffentlichen Interesses.

Die verschiedenen Einzelorganisationen, vor allem der Deutsche Luftschutz-Verband, die sich früher in den Dienst dieses Gedankens gestellt hatten, sind neuerdings durch den Reichs-Luftschutz-Verband ersetzt worden. Hauptaufgabe desselben ist es, aufklärend auf die breiten Schichten der Bevölkerung zu wirken und sie zu verständnisvoller Mitarbeit am zivilen Luftschutz zu erziehen.

Weiter beschäftigen sich eine Reihe von neuen Zeitschriften und Büchern mit dem Thema: Ziviler Luftschutz. Von ihnen seien als die wichtigsten und wertvollsten an dieser Stelle genannt:

a) *Zeitschriften*: „Gasschutz- und Luftschutz“ und „Luftschutz-Rundschau“, neben dem bereits bestehenden „Luftschutz-Nachrichtenblatt“ und den von industrieller Seite herausgegebenen Zeitschriften „Dräger-Hefte“ und „Gasmaske“.

b) *Bücher*: BÜSCHER: Giftgas! Und wir? HAMPE: Der Mensch und die Gase. IZARD, DES CILLEULS und KERMARREC: La guerre aérochimique et les populations civiles. PARISOT und ARDISSON: La Protection contre le danger aérochimique. RITTER und PFAUNDLER: L. S. Ziviler Luftschutz (hierin sehr ausführliches Verzeichnis der gesamten einschlägigen Literatur). RUMPF: Gasschutz. WIRTH und MUNTSCH: Die Gefahren der Luft und ihre Bekämpfung.

Leider betätigen sich auf diesem Gebiete auch manche Unberufene mit Wort und Schrift. Dies gab F. WIRTH Veranlassung, einige der größten „Irrtümer in der Luftschutzliteratur“ richtigzustellen.

Vor allem muß gegenüber mehr oder weniger sensationell aufgemachten Pressenachrichten immer wieder betont werden, daß bei Angriffen in der Luft vor allem Brisanz- und Brandbomben zu befürchten sind, daß jedoch die Gefährdung durch Gasbomben demgegenüber eine verhältnismäßig nur geringe ist. Eine völlige Vergasung ganzer Städte, wie sie gar nicht selten als Schreckbild ausgemalt wird, kann mit den derzeitigen Angriffsmitteln überhaupt nicht in Frage kommen. Diesen Übertreibungen, wo immer sie sich finden, wirksam entgegenzutreten, ist ein besonderes Verdienst der neuen Luftschutzbewegung.

Literatur.

- ADLER-HERZMARK, J.: Ein Fall von tödlicher Vergiftung durch nitrose Gase beim Lichtbogenschweißen. Zbl. Gewerbehyg., N. F. 6, 193 (1929).
- ALLODI, F.: Un nuovo apparecchio („Salvator“) per lo studio degli effetti biologici dei vapori di mercurio. Scritti biol. 6, 175 (1931), durch Ber. Physiol. 67, 193 (1932).
- ALTHOFF: Tod durch Einatmung von Essigäther. Z. Med.beamte 1931, 426.
- AMOR, A. J.: The Toxicology of the carbonyls. J. ind. Hyg. 14, 216 (1932).
- ANTONINI, A. u. G. TAMBURINI: Ricerche sperimentali sul sulfocarbonismo cronico. Med. del lavoro 22, 321 (1931); Zbl. Gewerbehyg. N. F. 10, 58 (1933).
- ARNSTEIN: Med. Welt, 6, 982 (1932).
- AVES, C. M.: Hydrogen sulphide poisoning in Texas. Texas State J. Med. 24, 761. Ref. J. ind. Hyg. 11, Abstr. 241; durch Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 241 (1931).
- BAADER, E. W.: (1) An Hirntumor erinnernde Vergiftungserscheinungen durch Schwefelkohlenstoff. Med. Klin. 1932, Nr 50.
— (2): Manganismus eines Braunsteinmüllers. Dtsch. med. Wschr. 58, 1189 (1932).
- BABSKIJ, E. u. R. LEJTES: Über die Möglichkeit der Bildung eines bedingten Reflexes auf Benzinvergiftung. Russk. fiziol. Ž. 14, 223, deutsche Zusammenfassung, 231, 1931; durch Ber. Physiol. 64, 812 (1932).
- BAMESREITER, O.: Neue Versuche über die quantitative Giftigkeit von Benzol- und Benzindämpfen. Arch. f. Hyg. 108. 5. (1932).
- BANIK, E.: Die Explosionsgefährlichkeit von Ammoniak-Luftgemischen nach älteren und neueren Untersuchungen. Zbl. Gewerbehyg., N. F. 7, 337 (1930).
- BARCROFT, J.: The Toxicity of atmospheres containing hydrocyanic acid gas. J. of Hyg. 31, 1 (1931); nach J. ind. Hyg. 13, Abstr. 200 (1931).
- BECK, G. u. M. SÜSSTRUNK: Versuche über akute Vergiftungen mit cis- und trans-Dichloräthylen und Äthylenoxyd. Untersuchungen über die Unterschiede in der akuten Wirkung, vor allem in der Nachwirkung dieser verschiedenen Produkte. Arch. Gewerbepath. 2, 81 (1931).
- BEGER, H.: Über Gesundheitsschädigungen beim Arbeiten mit Inertol und ihre Verhütung. Gesdh.ing. 1931, 649.
- BEHR, A.: Gasvergiftungsgefahren bei Bekämpfung des Kornkäfers. Gasmaske 3, 117 (1931).
- BEINTKER, E. (1): Kohlenoxydvergiftung unter besonderer Berücksichtigung chronischer Gesundheitsstörungen. Eine Stellungnahme zu dem gleichnamigen Aufsatz von v. DASSEL. Gasmaske 4, 75 (1932).
— (2): Manganwirkung beim elektrischen Lichtbogenschweißen. Zbl. Gewerbehyg., N. F. 9, 267 (1932).

- BENDA: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von BAADER. Dtsch. med. Wschr. 58, 1189 (1932).
- BENDER, (1): Chronische Leuchtgasschäden. Med. Welt 1931, 1248.
— (2): Vom Gasschutz beim Stuttgarter Schloßbrand. Gasmasken 4, 77 (1932).
- BERNAUER, F.: Die Gasmasken als Schutzmittel bei Untersuchungen an den Vulkanen der Liparischen Inseln. Gasmasken 4, 29 (1932).
- BERTRAM, F., F. FRETWURST u. S. GRÄFF: Zum Krankheitsbilde der Arsenwasserstoffvergiftung. Z. klin. Med. 121, 212 (1932); durch Ber. Physiol. 68, 776 (1932).
- BETKE, H.: Blausäurevergiftung infolge Aufnahme durch die Haut. Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 249 (1931).
- BEYER, A. u. H. GERBIS (1): Jahresbericht über die Tätigkeit der preußischen Gewerbe-medizinalräte während des Kalenderjahres 1930. Veröff. Med. Verw. 34.
— — (2): Jahresbericht über die Tätigkeit der preußischen Gewerbe-medizinalräte während des Kalenderjahres 1931. Veröff. Med. Verw. 39.
- BIONDI, C.: Über die Vergiftung durch Quecksilberdämpfe und Quecksilberverbindungen und die symptomatologischen und physio-pathologischen Differenzen. Arch. Gewerbepath. 1, 754 (1931).
- BOEDICKER, W.: Experimentelle Studien zur Frage der chronischen Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Hyg. 107, 318 (1932).
- BOGEN, E. u. R. N. LOOMIS: Tabaktee. Experimentaluntersuchung über seine angeblich carcinomerzeugende Wirkung. Amer. J. Cancer 16, 1515 (1932); durch Chem. Zbl. 1, 2580 (1933).
- BONTZ: Erfahrungen bei der Hamburger Phosgenkatastrophe. Berl. tierärztl. Wschr. 1932, 18.
- BORINSKI, P.: Sind kleinste Quecksilbermengen gesundheitsschädlich? Dtsch. med. Wschr. 57, 1061 (1931).
— u. H. MURSCHHAUSER: Ein einfaches und genaues Schnellverfahren zur Bestimmung von Kohlenoxyd. Chem. Fabrik 5, 41 (1932).
- BRACK: Anatomische Befunde der Arsenwasserstoffvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 57, 1437 (1931).
- BRANDT, A.: Angebliche Trichloräthylenerkrankungen in Schuhfabrikationswerkstätten, hervorgerufen durch Tetrachlorkohlenstoff. Arch. Gewerbepath. 3, 335 (1932) (dort weitere Literatur) und 4, 514 (1933).
- BROOKS, M. M.: Effect on Methylene blue on CN and CO poisoning. Proc. Soc. exper. Biol. 29, 1228 (1932); durch Ber. Physiol. 70, 414 (1933).
- BROWN, C. E.: Quantitative measurements of the Inhalation, Retention and Exhalation of Dust and fumes by Man. II. J. ind. Hyg. 13, 285 (1931).
- BRÜLLOWA, L. P., A. S. BRUSILOWSKAJA, N. W. LAZAREW, M. P. LÜBIMOWA u. D. L. STALSKAJA: Das Blut bei der experimentellen Benzinvergiftung. Arch. f. Hyg. 102, 226 (1929).
- BRÜNING, A. (1): Tödliche Trichloräthylenvergiftung. Slg. Vergiftgsfäll. 2, 219 (1931).
— (2): Tödliche Kohlenoxydvergiftung im Badezimmer. Slg. Vergiftgsfäll. 3, 23 (1932).
- BURESCH, H.: Tierversuche über chronische Kohlenoxydschädigung. Arch. f. Hyg. 109, 211 (1933).
- BÜSCHER, H. (1): Giftgas! Und wir? Hamburg: R. Himmelheber & Co. 1932.
— (2): Grün- und Gelbkreuz. Spezielle Pathologie und Therapie der Körperschädigungen durch Stoffe der Grünkreuz- und der Gelbkreuzgruppe. Hamburg: R. Himmelheber & Co. 1932.
- CARRIEU, M. F.: Prophylaxe gegen Vergiftungen durch Trichloräthylen mittels eines geölten Siebes. Rev. d'Hyg. 51, 338. Ref. J. ind. Hyg. 11, Abstr. 179 (1929); durch Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 241 (1931).
- CASTELLINO, N.: Il trichloroetilene. Fol. med. (Napoli) 18, 415 (1932); durch Ber. Physiol. 68, 584 (1932).
- CHISTONI, A. et B. FORESTI: L'antidotismo del tetratoato sodico nelle intossicazione da acido cianidrico. Arch. internat. Pharmacodynamie 42, 140 (1932).
- CHLOPIN: Grundlagen des Gasschutzes. Deutsche Bearbeitung des russischen Originals (Sonderdruck aus Z. ges. Schieß- und Sprengwesen). München: Aug. Schimpff 1928.

- CLAUSSEN: Zur pathologischen Anatomie und Pathologie der Phosgenvergiftung bei Tieren. *Z. Inf.krkh Haustiere* **40**, 1 (1931).
- v. DASSEL: Kohlenoxydvergiftungen unter Berücksichtigung chronischer Gesundheits-schädigungen. *Gasmaske* **4**, 5, 75 (1932).
- DAUTREBANDE, L. (1): L'action hypertensive réflexe du nitrite d'amyle. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **43**, 247 (1932).
- (2): L'action du benzol sur le système vaso-moteur. La syncope adrénalino-benzolique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 218 (1932); durch *Ber. Physiol.* **71**, 147 (1933).
- DAVID: Chlorgasunfall in Tilsit. *Med. Klin.* **1933**, Nr 6.
- DAWIDOWA, W. E.: Die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Antikörper des Blutserums. *Trudy ukrain. Inst. Pat. i Gig. Truda* **6**, 130; durch *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **8**, 291 (1931).
- DECKERT, W. (1): Ein Gerät für die quantitative Bestimmung geringster Blausäuremengen in Luft mit Hilfe der Benzidin-Kupferacetat-Reaktion. *Z. Desinf.* **22**, 81 (1930).
- (2): Zur Frage der Verschiebung der Explosionsgrenzen von Äthylenoxydgas durch Kohlensäurezusatz. *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **8**, 26 (1931).
- (3): Der Gasrestnachweis bei Äthylenoxyd-Durchgasungen (T-Gas) *Ang. Chem.* **45**, 559 (1932).
- DIBBERN, H.: Tödliche gewerbliche Arsenwasserstoffvergiftung. *Slg Vergiftgsfäll.* **4**, 23 (1933).
- DIETRICH: Die Schädlichkeit der Autogase. *Zit. nach Gas- u. Luftschutz* **1**, 118 (1931).
- DIETRICH, K. R.: Die Bestimmung des Benzolgehaltes in der Luft. *Chem. Fabrik* **5** (1932).
- DITMAR: Chemische Unfallgefahren in der Kautschukindustrie und ihre Bekämpfung. *Chem. Ztg* **55**, 770 (1931).
- DÖPP, W.: Über die Wirkung der schwefligen Säure auf Blütenorgane. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **49**, 173 (1931).
- DRAEGER-Vorträge, 1931, S. 19.
- DRINKER, PH.: Hydrocyanic acid gas poisoning by absorption through the skin. *J. ind. Hyg.* **14**, 1 (1932); durch *Ber. Physiol.* **68**, 775 (1932).
- R. M. THOMSON u. J. L. FINN: Quantitative measurements of the Inhalation, Retention and Exhalation of Dust and fumes by man. *I. J. ind. Hyg.* **10**, 13 (1928).
- DUDDING, J. S., S. F. DUDLEY u. R. C. FREDERICK: Die Bildung von Kohlenoxyd aus Anstrichfarbe in verschlossenen Räumen. *J. ind. Hyg.* **13**, 333 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1932 I**, 852.
- DUNAJEWSKI, M. J. u. J. M. PEISSACHOWITSCH: Blutbild bei Quecksilberarbeitern. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 511 (1930).
- DURRANS, TH. H.: *Solvents*. London: Chapman & Hall Ltd. 1932.
- ENGEL, H.: Über die Anwendung der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht zur Behandlung der Kohlenoxydvergiftung. *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **9**, 242 (1932).
- ENGELHARDT, W. E. (1): Chronische gewerbliche Benzolvergiftung. *Slg Vergiftgsfäll.* **2**, 1623 (1931).
- (2): Vergleichende Tierversuche über die Blutwirkung von Benzin und Benzol. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 479 (1931).
- u. R. L. MAYER: Über Chromekzeme im graphischen Gewerbe. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 140 (1931).
- EVERS, A.: Über die Disposition der Versuchstiere und der Menschen für giftige Gase. *Arch. f. Hyg.* **106**, 267 (1931).
- EXT, W. (1): Neue Erfahrungen über die Verwendung von Säurenebeln zur Frostverhütung. *Nachr.bl. dtsh. Pflanzenschutzdienst* **1931**, Nr 10.
- (2): Phytotoxische Versuche mit neuartigen künstlichen Nebeln, sog. Säurenebeln, zur Abwehr von Nachtfrostschäden in Baumschulen, Weinbergen und sonstigen gärtnerischen Kulturen. *Angew. Bot.* **13**, 262 (1931).
- FARMER, C. J. and P. J. CRITTENDEN: A study of the carbon monoxide content of the blood of steel mill operatives. *J. ind. Hyg.* **11**, 329 (1929).
- FENNER, G.: Zur Nebelkatastrophe im Industriegebiet südlich von Lüttich. *Chem.-Ztg* **55**, 69, 260 (1931).
- FISCHER, FRANZ, LIESKE, R. u. K. WINZER: Biologische Umsetzungen des Kohlenoxyds. *Brennstoffchem.* **12**, 193 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1931 II**, 864.

- FLURY, F. (1): Schwefeldioxydeinatmung, Ursache einer perniziösen Anämie? Slg Vergiftgsfäll. **2**, 15 (1931).
- (2): Anweisung für die Ärzte bei dem Gasschutzdienst der Freiwilligen Sanitätskolonnen und verwandten Männervereinigungen vom Roten Kreuz. Berlin, herausgegeben vom Roten Kreuz, 1932.
- u. F. ZERNIK (1): Schädliche Gase, Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten. Berlin: Julius Springer 1931.
- — (2): Die zahlenmäßige Bewertung der Giftwirkung von Gasen und Dämpfen (das mißverständene Wirkungsprodukt c.t.). Gas- u. Luftschutz **2**, 149 (1932).
- FREISE, F. W.: Berufskrankheiten von Manganerz-Bergleuten und Verladern. Beobachtungen aus brasilianischen Betrieben. Arch. Gewerbepath. **4**, 1 (1932).
- FREUND, H.: Nachweis der Resorption von Schwefelwasserstoff durch die Haut. Münch. med. Wschr. **79**, 1502 (1932).
- FRIEDLÄNDER, A. A.: Geistesstörung durch Vergiftung mit Benzol- und Toluolabkömmungen. Münch. med. Wschr. **79**, 2040 (1932).
- FÜHNER, H. u. F. PIETRUSKY: Akute gewerbliche Arsenwasserstoffvergiftung und deren Spätfolgen. Slg Vergiftgsfäll. **4**, 9 (1933).
- GARCIN, R., J. CRISTOPHE, A. BOCAGE et L. HELION: Sur l'importance de l'intoxication mercurielle chronique chez les employés des tirs forains. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **3**, 47 (1931); durch Dtsch. Z. gerichtl. Med. **17**, H. 3.
- GAUTIER: Praktische Verwendung des künstlichen Nebels im Frieden. Luftschutz und Frostschutz. Gas- u. Luftschutz **3**, 41 (1933).
- GAWRILOW, A. A.: Colorimetrische Bestimmung von Benzol in Luft. Z. chimitscheskoi Promyslennosti (russ.) **8**, 26 (1931); durch Chem. Zbl. **1932 II**, 2490.
- GELFAN, S. and R. B. IRVING: The Anesthetic action of divinyl oxide. Action on human. J. of Pharmacol. **47**, 1 (1933).
- GELMANN: Die Frage der Empfänglichkeit des Organismus gegen gewerbliche Gifte der Benzolgruppe (6. internat. Congr. Unfallheilk. u. Arbeitsmed. Genf, 3.—8. Aug. 1931). Zbl. Hyg. **26**, 78 (1932).
- GENKIN, A.: Zur Klinik der akuten Arsenvergiftung durch Einatmung von arsenhaltigem Staube. Arch. Gewerbepath. **3**, 770 (1932).
- u. A. RASCHESKAJA: Zur Klinik und Diagnostik der chronischen Anilinvergiftung. Zbl. Gewerbehyg. N. F. **10**, 29 (1933).
- GERBIS, H.: Gewerbliche Nitrochlorbenzolvergiftung. Reparative Hyperglobulie. Slg Vergiftgsfäll. **3**, 125 (1932).
- GERHARDT, O.: Zur Giftigkeit des Amylnitrits. Chem.-Ztg **55**, 128 (1931).
- GÖRLACHER, H.: Über die Schädlichkeit der Auspuffgase von Explosionsmotoren. Gesdh.ing. **55**, 301 (1932); durch Chem. Zbl. **1932 II**, 1038.
- GOLDSTEIN: Manganschädigung bei einem Arbeiter in einer Taschenlampenfabrik. Dtsch. med. Wschr. **58**, 1189 (1932).
- GRAF, O.: Zur Methodik des pharmakologischen Arbeitsversuches. Arb.physiol. **2**, 474 (1930).
- GREENE, H. u. W. SCHAAL: Beitrag zur Frage des Toluylendiaminikterus. Beitr. path. Anat. **89**, H. 1 (1932); durch Zbl. Gewerbehyg., N. F. **9**, 233 (1932).
- GREVENMEYER, M.: Über Schwefelwasserstoffbildungen und deren Beseitigung in Rübenzuckerfabriken durch zweckmäßige Wasserwirtschaft bzw. Abwasserreinigung. Angew. Chem. **44**, 614 (1931).
- GRIFFIN, S. W. u. W. W. SKINNER: Kleine Mengen von Schwefeldioxyd in der Atmosphäre. I. Verbessertes Verfahren zur Bestimmung von Schwefeldioxyd in niedriger Konzentration in Luft. Ind. Engin. Chem. **24**, 862 (1932); durch Chem. Zbl. **1932 II**, 2688.
- GROSS, E., GROSSE u. KÖTZING: Über Schwefelwasserstoffvergiftung. Arch. f. exper. Path. **157**, 111 (1930).
- u. E. KUSS: Über die Dosierung von Dämpfen in chronischen Inhalationsversuchen. Zbl. Gewerbehyg., N. F. **8**, 95 (1931).
- HAGGENMILLER, C.: Über die Wirkung der Dämpfe des Amylacetats. Diss. Würzburg 1932.
- HAMES, E. E.: The execution of ROBERT H. WHITE by Hydrocyanic gas. J. amer. med. Assoc. **95**, 661 (1930).
- HAMILTON, A.: Benzene Poisoning. Arch. of Path. **11**, 434 (1931). Ref. J. ind. Hyg. **13**, Abstr. 197 (1931); durch Zbl. Gewerbehyg. N. F. **10**, 55 (1933).

- HAMPE: Der Mensch und die Gase. Berlin-Steglitz: Verlag „Die Räder“ 1931.
- HARVEY: J. amer. Soc. agronom. **23**, 481 (1931).
- HASE, A.: Über die unterschiedliche Widerstandsfähigkeit der parasitären Hauswanzen *Cimex lectularius* und *Cimex rotundatus* gegenüber der Einwirkung von Äthylenoxyd; nebst Bemerkungen über die Wirkung von Äthylenoxyd auf Meerschweinchen. Z. Parasitenkde **4**, 369 (1932).
- HEGLER, C. (1): Berufliche, nicht tödliche Diphenylarsinsäurevergiftung. Slg Vergiftgsfäll. **2**, A 209 (1931).
- (2): Spätfolgen von Phosgenvergiftung. Münch. med. Wschr. **79**, 814 (1932).
- HEITZMANN, O.: Vergleichende pathologische Anatomie der experimentellen Benzol- und Benzinvergiftung. Arch. Gewerbepath. **2**, 515 (1931).
- HENDERSON, V. E.: Anaesthetic toxicity. Arch. internat. Pharmacodynamie **38**, 150 (1930).
- and J. F. A. JOHNSTON: Anesthetic potency in the cyclohydrocarbon series. J. of Pharmacol. **43**, 89 (1931).
- HENGGELER, A.: Ein ernster Vergiftungsfall (Tetrachlorkohlenstoffvergiftung). Schweiz. med. Wschr. **1931**, Nr 10; durch Münch. med. Wschr. **78**, 648 (1931).
- HERBERT, W. (1): Rückgewinnung flüchtiger Lösungsmittel vom Standpunkt der modernen Adsorptionstechnik. Chem.-Ztg. **55**, 577f. (1931).
- (2): Wiedergewinnung verdunsteter Lösungsmittel in ULLMANN: Enzyklopädie der Techn. Chem., 2. Aufl., Bd. 10, 484. 1932.
- HERTZ, A. (1): Akute gewerbliche Schwefelwasserstoffvergiftung mit bemerkenswertem Herzbefunde. Slg Vergiftgsfäll. **3** 287 (1932).
- (2): Akute Nicotinvergiftung mit besonderem Herzbefunde bei einem Gärtner. Slg Vergiftgsfäll. **3**, 305 (1932).
- HESSE, H.: Über die Wirkung von Methylglykolacetat bei der Einatmung. Diss. Würzburg 1932.
- HEUBNER, W.: Zur Pharmakologie der Reizstoffe. Arch. f. exper. Path. **107**, 129 (1925).
- HIRSCH, H. W.: Die Entdeckung Amerikas mit Gasmasken. Gasmasken **3**, 131 (1931).
- HOFMANN: Techn. Gemeindebl. **1930**, 181; nach Angew. Chem. **45**, 399 (1932).
- HOLM, K.: Die chronische Kohlenoxydvergiftung bei Hausfrauen und Hausangestellten. Dtsch. med. Wschr. **56**, 1953 (1930).
- HOLTZMANN: Zur Frage des Verhaltens von Quecksilber im Körper. Arch. f. Hyg. **106**, 377 (1931).
- HOPMANN, R.: Restzustände nach Blausäurevergiftung. Zbl. Gewerbehyg., N.F. **9**, 89 (1932).
- HOWARD, CH. D.: Chronic poisoning from oxalic acid: with report on a case and results of a study concerning the volatilization of oxalic acid from aqueous solution. J. ind. Hyg. **14**, 284 (1932).
- HUG, E.: L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote du bleu de méthylène, du nitrite de sodium et du sulfure de sodium. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 89—90 (1932). Ber. Physiol. **70**, 596 (1933).
- I. G. Farbenindustrie A. G.: Verkaufsabteilung L, Frankfurt a. M. Lösungsmittel, Weichmachungsmittel, 2. Aufl., 1931.
- IHARA, S.: Experimentelle Untersuchung über die Quecksilbervergiftung. I. Mitt.: Chemisches Studium. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **43**, 176 u. deutsche Zusammenfassung, 186 (1931).
- IZARD, L., J. DES CILLEULS et R. KERMARREC: La guerre aérochimique et les populations civiles. Paris: CHARLES-LAVANZELLE 1932.
- JACOBY, E.: Lösungsmittel, in ULLMANN: Enzyklopädie der technischen Chemie, 2. Aufl., Bd. 7, S. 376. 1931.
- JOHNSTON, J. F. A.: On the anesthetic action of furan. J. of Pharmacol. **43**, 85 (1931).
- KAMINSKI, J. und K. SEELKOPF: Dichlorhydrin, technisches, verursacht tödlichen Unfall. Slg Vergiftgsf. **4**, 147 (1933).
- KÄRBER, G.: Methodischer Beitrag zur experimentellen Äthernarkose (Ätherbestimmung und Ätherdosierung). Arch. f. exper. Path. **160**, 428 (1931).
- u. H. LENDLE: Quantitative Untersuchungen über die Wirkung des Äthers auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. **160**, 440 (1931).
- KEESER, E.: Ätiologie und therapeutische Beeinflussbarkeit der spezifischen toxischen Wirkungen des Methylalkohols. Arch. f. exper. Path. **160**, 685 (1931).

- KEHOE R. A. and F. THAMANN: The Behavior of Lead in the animal organism. II. Tetra-
äthylblei. Amer. J. Hyg. 8, 478 (1931); durch Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 267 (1931).
— F. J. MACHLE, K. KITZMILLER, T. J. LE BLANC: On the effects of prolonged exposure to
sulphur dioxide. J. ind. Hyg. 14, 159 (1932).
- KESTNER, O.: Scirocco-Studien in Neapel. Strahlenther. 39 (1931).
- KILLIAN, H.: Über die höheren Gasnarcotica. Arch. klin. Chir. 157, Kongreßber., 637,
148 (1929); durch Ber. Physiol. 58, 616 (1931).
- KIONKA, H.: Vergiftungsgefahr bei der Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff zerstäubenden
Feuerlöschapparaten. Münch. med. Wschr. 78, 2107 (1931).
- KIRSCHNER, R.: Beurteilung der Giftwirkung gasförmiger Insecticide auf Grund der Schlag-
frequenz des Dorsalgefäßes. Z. angew. Entomol. 19, 544 (1932); durch Chem. Zbl.
1933 I, 1835.
- KNOEFEL P. K., A. E. GUEDEL and C. D. LEAKE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 13 (1931).
- KOCH, H.: Arsenwasserstoffvergiftungen in Hüttenbetrieben. Metall u. Erz 28, 429 (1931);
durch Chem. Zbl. 1931 II, 3134.
- KÖLLIKER, R. A.: Neuerungen auf dem Gebiete der Gasentnahme. Chem. Fabrik 5, 1 (1932).
- KÖTZING, K.: Akute gewerbliche Nickel-Carbonylvergiftung. Slg Vergiftgßfäll. 3, 241 (1932).
- KOGAN, B.: Zur Klinik der akuten Arsenwasserstoffvergiftung. Arch. f. exper. Path. 161,
310 (1931).
- KOIRANSKY, B. B. u. E. J. BENEDICTOWA: Streckerschwäche bei Quecksilberarbeitern.
Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 169 (1931).
- KOLYTSCHewa, W. N.: Zur Methodik der Chlorbestimmung in der Luft. Mitt. 2. Nephelo-
metrische Bestimmung. Gig. Truda (russ.) 8, Nr 10 (1930); durch Fortschr. Med.
49, 208 (1931).
- KORENMANN, J. M. u. J. B. RBSNIK: Furfurol als gewerbliches Gift und seine Bestimmung
in der Luft. Arch. f. Hyg. 104, 344 (1930).
- KOZA: Med. Klin. 1930, Nr 12.
- KRÖNER, W.: Zur Kenntnis der Giftwirkung des Kupfers. Zbl. Gewerbehyg., N. F. 8, 120
(1931).
- KRONENBERG, P.: Die Gasmasken in einer eigenartigen Anwendung. Gasmasken 4, 42 (1932).
- KRÜGER, E.: Augenerkrankungen bei Verwendung von Nitrolacken in der Strohindustrie.
Arch. Gewerbepath. 3, 798 (1932).
- KULKOW, A. E., D. S. FUTER u. M. E. TARNOPOLSKAJA: Experimentelle Vergiftung von
Kaninchen mit Quecksilberdämpfen. (Eine experimentelle und pathologisch-ana-
tomische Untersuchung.) Arch. f. Psychiatr. 96, 661 (1932); durch Ber. Physiol.
69, 415 (1933).
- KUMMETH, H.: Neue Versuche über die Giftwirkung des Tetrachloräthans bei Katzen. Diss.
Würzburg 1933.
- KUNTZEN: Erhöhung der Thrombosebereitschaft durch chronische Vergiftung mit Auto-
abgasen. Dtsch. med. Wschr. 57, 1319 (1931).
- KUROKAWA, H.: Beeinflussung der Lebertätigkeit des Kaninchens durch Chlormethan-
verbindungen. Sei-I-Kwai med. J. 50, Nr 11; durch Chem. Zbl. 1932 II, 87.
- LAMBRETTE, A.: Zur Nebelkatastrophe im Industriegebiet in der Nähe von Lüttich. Chem.-
Ztg 55, 260 (1931).
- LARIONOW, L. TH. u. N. W. LAZAREW: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
von Einatmung kleiner Benzin- und Benzolmengen auf Atmungsorgane und Gesamt-
organismus. Bemerkungen zur Arbeit von M. SCHMIDTMANN in Jg 1930. S. 2106
dieser Wochenschrift. Klin. Wschr. 10, 356 (1931).
- LAZAREW, N. (1): Die Benzinvergiftung im Lichte der experimentellen Forschung. I. Die
Toxikologie des Benzins. Seine Absorption und Ausscheidung. Gig. Truda (russ.)
8, 20 (1930).
- (2): Die Benzinvergiftung im Lichte der experimentellen Forschung. II. Die durch
die Wirkung des Benzins hervorgerufenen Veränderungen im Organismus. Mechanis-
mus der Vergiftung. Gig. Truda (russ.) 8, 33 (1930).
- LAZAREW, N. W., L. P. BRÜLOWA, S. N. KREMNEWA, L. TH. LARIONOW, M. P. LÜBIMOWA
u. D. J. STALSKAJA: Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an Benzin.
Arch. f. exper. Path. 159, 345 (1931).

- LEAKE, C. D., P. K. KNOEFEL and A. E. GUEDEL: Anesthetic action of Divinyloxyde in animals. *J. of Pharmacol.* **47**, 5 (1933). (Dort weitere Literatur.)
- LEDERER, E.: Chronische Benzolvergiftung unter Morbus Gaucher-ähnlichem Bilde. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 545 (1932).
- LEHMANN, K. B. (1): Führt die technische Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff zu hygienischen Gefahren? *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **7**, 123 (1930).
 — (2): Teerstraßen vom Standpunkt der Hygiene. *Arch. f. Hyg.* **104**, H. 3/6 (1931).
 — (3): Erfahrungen über die Methoden zur Herstellung eines Luftstromes von gleichmäßigem Gehalt an Giftgasen. *Arch. f. Hyg.* **108**, 135 (1932).
 — (4): Ist Grund zu einer besonderen Beunruhigung wegen des Auftretens von Lungenkrebs bei Chromarbeitern vorhanden? *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 168 (1932).
- LESCHKE, E. Fortschritte in der Erkennung und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. 12. Vergiftungen mit organischen Lösungsmitteln und Betriebsstoffen. *Münch. med. Wschr.* **79**, 1670 (1932).
- LEWIN, J. E.: Zur Frage der pathologischen Veränderungen und der Funktionsfähigkeit des Reticulo-Endothelialsystems bei Vergiftung mit Benzindämpfen. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 340 (1932).
- LIESEGANG, W.: Die Giftigkeit der Motorentreibstoffe und ihrer Verbrennungsprodukte. *Angew. Chem.* **45**, 329 (1932).
- LITZNER, St.: Kohlenoxydvergiftung und Polycythämie. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 749 (1931).
- LÖNING, F. (1): Akute Arsenwasserstoffvergiftungen. *Dtsch. med. Wschr.* **57**, 1437 (1931).
 — (2): Über die Anoxämie bei der akuten Arsenwasserstoffvergiftung. *Klinischer Bericht über den Verlauf von 6 schweren und 5 leichten Erkrankungen.* *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 177 (1932). durch *Ber. Physiol.* **69**, 201 (1932).
 — (3): Akute gewerbliche Arsenwasserstoffvergiftung und deren Spätfolgen. *Slg Vergiftgs.-fäll.* **4**, B 15 (1933).
- LORENTZ: Lungenkrebs und Autoverkehr. *Med. Welt* **1930**, 200.
- Luftschutz-Rundschau, herausgegeben vom Deutschen Luftschutz-Verband E. V., Berlin.
- LUKANIN, W. P.: Zur Pathologie der Chromatpneumokoniose. *Arch. f. Hyg.* **104** (1931).
- LUSTIG, A. (1): *Fisiopatologia clinica dei gas da combattimento ad uso dei medici.* Milano 1931.
 — (2): Intorno agli effetti cutanei aggressivi chimici. *Sperimentale* **86**, 155 (1932); durch *Ber. Physiol.* **68**, 574 (1932).
- LUTZ, G.: Nervendegeneration durch chronische Lösungsmittelvergiftung. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 740 (1931).
- MCCORD, C. P. (1): Giftwirkung des Methylalkohols bei Resorption durch die Haut und bei Inhalation. *Ind. Engin. Chem.* **23**, 931 (1931).
 — (2): Die Giftigkeit des Allylalkohols. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 2269 (1932).
- McNALLY, W. D.: Der Teer im Zigarettenrauch und seine möglichen Wirkungen. *Amer. J. Cancer* **16**, 1502 (1932); durch *Chem. Zbl.* **1**, 2580 (1933).
- MAGE, J. u. G. BATTA: Die Maasnebel. *Ind. Chim. Belge* (2) **3**, 103 u. 162 (1932); durch *Chem. Zbl.* **1932 II**, 101.
- MAY, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung mehrstündiger täglicher Einatmung kleiner Mengen von Kohlenoxyd. *Klin. Wschr.* **10**, 1130 (1931).
- MAYER, A.: Absorption flüchtiger Fäulnisstoffe durch Expansitkork. *Milchwirtsch. Forsch.* **12**, 169 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1931 II**, 886.
- MAYER, H.: Der Abbau des Blutfarbstoffes durch Phosgen. *Dtsch. med. Wschr.* **54**, 1557 (1928).
- MAYER, R. L. (1): Untersuchungen über die durch aromatische Amine bedingten gewerblichen Erkrankungen. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 436 (1930).
 — (2) Über die Wirkung von künstlichen Düngemitteln, insbesondere des Kalksalpeters, auf die Haut. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 808 (1932).
- MAYERS, M. R.: The health of garage workers. *Ind. Hyg. Bull.* **8**, 10 (1931); durch *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **10**, 22 (1933).
- MESCHTSCHERJAKOW, A. G.: Untersuchung über die Wirkung von Grubengas auf den menschlichen Organismus. *Gorny Ž.* (russ.) **14**, 61 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1932 II**, 248.

- METZENER, W.: Besprechung von MÜLLER: Die chemische Waffe. *Angew. Chem.* **45**, 554 (1932).
- MEYER, H.: Die Entnebelung von Färbereien. *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **8**, 174 (1931).
- MEYER, SELMA: Über Blutveränderungen bei gewerblichen Schädigungen. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 526 (1931). (Dort weitere Literatur.)
- MEYER-BRODNITZ, F. K.: Zur gewerbehygienischen Bedeutung des Paraffin-Spritzverfahrens. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 523 (1932).
- MIELENZ, W. (1): Zu der Sonderbeilage über chemische Kampfstoffe. *Gas- u. Luftschutz* **2**, 264 (1932).
- (2): „Unsichtbare Gaswolken?“ *Gas- u. Luftschutz* **3**, 44 (1933).
- MITNIK, P. u. S. GENKIN: Zur Klinik der chronischen Benzolvergiftung. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 457 (1931).
- MITOLO, M.: Studi tossicologici sull'idrogeno solforato. I. Azione del gas solfidrico sul sistema nervoso. *Fisol. e Med.* **1**, 7 (1930); durch *Ber. Physiol.* **58**, 181 (1930).
- MITTASCH, A.: Über Eisencarbonyl und Carbonyleisen. *Angew. Chem.* **41**, 827 (1928).
- MODERSOHN: Gewerbliche Vergiftung in den Zinnwerken Wilhelmsburg G. m. b. H. in Harburg-Wilhelmsburg, Ende April 1931. *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **9**, 170 (1932).
- MOLDAWSKI, B. L.: Eine neue Methode zur Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber. *Ž. prikladnoi Chim. (russ.)* **3**, 955 (1930); durch *Chem. Zbl.* **1931 II**, 1644.
- MOSHEIM, D.: Manganvergiftung bei Arbeitern. *Klin. Wschr.* **11**, Nr 48 (1932).
- MOSSBÖCK, F. M.: Behandlung chronischer Schleimhautreiterungen des Mittelohres mit Chlorgas. *Wien. klin. Wschr.* **1933**, Nr 3; durch *Dtsch. med. Wschr.* **59**, 272 (1933).
- MÜLLER: Äthylendioxyddurchgasungen vom gesundheitlichen Standpunkt. *Z. Desinf.* **23**, 178 (1931).
- MÜLLER, L.: Experimenteller Beitrag zur Tetrachloräthanvergiftung. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 326 (1931).
- MÜLLER, U.: Die chemische Waffe im Weltkrieg und — jetzt. Berlin: Verlag Chemie 1932.
- MÜLLER, W.: Benzylacetat. Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie der aromatischen Ester. *Diss. Würzburg* 1932.
- MUNTSCH, O. (1): Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen Leipzig: Georg Thieme 1932.
- (2): Einwirkung von künstlichem Nebel und Rauch auf den lebenden Organismus. *Nachr. bl. dtsh. rot. Kreuz* **11**, 374 (1931).
- (3): Schädigung des Körpers infolge Eindringens von Giftgasen durch das Ohr. *Gasmaske* **4**, 36 (1932).
- MURPHY, D. P. u. C. K. DRINKER: Kohlensäure-Sauerstoffgemische zur Wiederbelebung Kohlenoxydvergifteter. *J. ind. Hyg.* **12**, Nr 3 (1930).
- NEBULONI, A.: Contributo clinico alla cognoscenza dell' intossicazione professionale da tetracloruro di carbonio. *Med. del Lav.* **22**, 301 (1931); *Zbl. Gewerbehyg.* N. F. **10**, 57 (1933).
- NEITZEL, E.: Die Gasmaske im Dienste des Arbeiterschutzes. *Gasmaske* **5**, 2 und 33 (1933).
- NEWINGTON, F. H.: Die Bestimmung des von gestrichenen Wänden in beschränkten Räumen entwickelten Kohlenoxyds. *J. Soc. chem. Ind.* **50**, Trans. 371 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1932 I**, 112.
- NUCK u. JAFFÉ: Sonderfälle von Vergiftungsmöglichkeiten durch Arsenwasserstoff. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 496 (1932).
- ORATOR, V.: Säureverätzungen des Magens und Zinkdampfschäden. *Zbl. Chir.* **1929**, 514; durch *Zbl. Gewerbehyg.*, N. F. **8**, 21 (1931).
- PANTELITSCH, M.: Versuche über die Wirkung gechlorter Methane und Äthane auf Mäuse, zugleich ein Beitrag zur relativen Empfindlichkeit von Maus und Katze gegen Gifte. *Diss. Würzburg* 1933.
- PARADE, G. W. (1): Herzschädigungen nach Kohlensäurevergiftung. *Z. klin. Med.* **114**, 250 (1930); *Klin. Wschr.* **9**, 1310 (1930).
- (2): Heilwirkungen des Kohlensäuregases. *Fortschr. Ther.* **8**, 230 (1932).
- PARISOT, J. et A. ARDISSON: La protection contre le danger aéro-chimique. *Soc. de secours aux blessés militaires.* Nancy 1932.
- PATY, F. A., W. P. YANT and C. P. WAITE: Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. V. Vinyl chloride. *Publ. Health Rep.* **1930 II**, 1963.

- PEDLEY, F. G. u. R. V. WARD: Bleivergiftungen in Messing- und Bronze gießereien. *Canad. med. Assoc. J.* **25** (1931); durch *Chem. Zbl.* **1931 II**, 3358.
- PEISSACHOWITSCH, J. M.: Kohlenoxyd und inkretorische Drüsen. *Virchows Arch.* **274**, 223 (1929).
- PFAFF: Diss. Würzburg 1930.
- PFEIL: Akute und chronische Gesundheitsschädigungen beim Betrieb von Benzolmaschinen durch Einatmung von Benzoldämpfen und Auspuffgasen. *Kompaß* **1931**, 149; durch *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 116 (1932).
- PFREIMBTER: Berufliche Trichloräthylenvergiftung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **18**, 339 (1931).
- PIGNATARÌ, F.: Modificazioni della glicemia nelle intossicazioni sperimentali da solventi (Solvid, tetracloruro di carbonio, tetraidronaftalina, cicloesano, clorobenzolo). *Fol. med. (Napoli)* **18**, 911 (1932); durch *Ber. Physiol.* **70**, 414 (1933).
- PRODAN, L.: Cadmium poisoning. I. The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. *J. ind. Hyg.* **14**, 132—155 (1932); II. Experimental Cadmium Poisoning. *J. ind. Hyg.* **14**, 174 (1932).
- RAMSEY, TH. L. and H. J. EILMANN: Carbon monoxide acute and chronic poisoning and experimental studies. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, 415 (1932); durch *Ber. Physiol.* **67**, 772 (1932).
- RANELLETTI, A.: Die berufliche Schwefelkohlenstoffvergiftung in Italien. *Klinik und Experimente. Arch. Gewerbepath.* **2**, 664 (1931).
- RASSOW, B. u. L. WOLF: Untersuchungen über das Chromprotekt. *Chem.-Ztg* **55**, 73 (1931).
- REDLINGER, L.: Beobachtungen bei der Prüfung von Nebelfiltern. *Gas- u. Luftschutz* **2**, 263 (1932).
- REGAN, C. J.: Auspuffgase und Luftverunreinigung. *J. Soc. chem. Ind.* **51**, 605 (1932); durch *Chem. Zbl.* **1932 II**, 1666.
- REGENBOGEN, E. (1): Akute Nicotinvergiftung durch Vomasol beim Vertilgen von Pflanzenschädlingen. *Slg Vergiftgsfäll.* **3**, 123 (1932).
 — (2): Akute Nicotinvergiftung durch Da-Scha, ein Insektenvertilgungsmittel. *Slg Vergiftgsfäll.* **3**, 219 (1933).
- REISELMAN, S. D.: Einfluß der Quecksilberintoxikation auf die inneren Organe. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 496 (1930).
- REMY, E. u. E. ZIMMERMANN: Einwirkung vom Kupferstaub auf den tierischen Organismus unter besonderer Berücksichtigung der gewerbehygienischen Verhältnisse. *Arch. f. Hyg.* **105**, H. 4 (1931).
- REPLOH, H.: Stoffwechselveränderungen bei chronischer Kohlenoxydinhalation. *Arch. f. Hyg.* **107**, H. 5/6 (1932).
- REUS, K. J.: Beitrag zur Wirkung der Ester (Methylacetat). Diss. Würzburg 1933.
- REUSS, A.: Neue Versuche über die Giftigkeit des Tetrachlorkohlenstoffes. Diss. Würzburg 1931.
- RICHTERS, C. E.: Die Tiere im chemischen Kriege. Berlin: R. Schoetz 1932.
- RITTER, G. u. C. PFAUNDLER: L. S. Ziviler Luftschutz, Aufbau und Schulung. Ludwigshafen: L. Knelle 1932.
- RODENACKER: Die Bedeutung der Konstitution für die Schwefelkohlenstoffkrankung. *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **8**, 17 (1931).
- ROSENTHAL, W.: Psychogen bedingte oder allergische Symptome nach chronischer Kohlenoxydeinwirkung. *Klin. Wschr.* **12**, 870 (1933).
- ROSENTHAL-DEUSSEN, E. (1): Vergiftungen mit Blausäure bei Entwesung einer Mühle. *Klin. Wschr.* **7**, 500 (1928).
 — (2): Vergiftungen durch Inertol. *Arch. Gewerbepath.* **2**, 92 (1931).
- ROSTOWSKI u. SAUPE: Gewerbehygienische und klinisch-röntgenologische Untersuchungen an den Erzbergleuten des Johannegeorgenstädter Grubenbezirks in Sachsen. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 731 (1930).
- RUFF, O.: Die Ursachen von Gasausbrüchen in Steinkohlengruben. *Angew. Chem.* **43**, 1038 (1930).
- RUMPF: Gasschutz, 2. Aufl. Berlin: E. S. Mittler & Sohn 1932.
- RUTISHAUSER, E.: Experimentelle Studien über die bei chronischer Bleivergiftung vorkommenden Knochenveränderungen von der Art der Ostitis fibrosa von RECKLINGHAUSEN und dabei nachweisbarer Epithelkörpervergrößerung. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 846 (1932).

- SALING: Z. Desinf. **23**, 285 (1931).
- SAUPE, E.: Gewerbehygienische und klinisch röntgenologische Untersuchungen an den Arbeitern der Arsenikhütte der Staatlichen Hüttenwerke bei Freiberg i. Sa. Arch. Gewerbepath. **1**, 582 (1930).
- SAYERS, YANT, CHORNYAK u. SCHOAF: Toxicity of Difluoro-Dichloro-Methan, a new refrigerant. Wilmington 1930; nach WENZEL (2).
- SAYERS, R. R., W. P. YANT, C. P. WAITE and F. A. PATTY: Acute response of guinea pigs to vapors of some commercial organic compounds. I. Ethylene dichloride. Publ. Health Rep. **1930 I**, 225—239.
- SCHIBLER, W.: Akute gelbe Leberatrophie durch Acetylentetrachlorid. Schweiz. med. Wschr. **1929**, Nr 43; durch Zbl. Gewerbehyg., N. F. **8**, 293 (1931).
- SCHLEPHAKE, O., A. v. NAGEL, u. J. SCHEMEL: Untersuchungen über die explosive Verbrennung von Ammoniak in Mischung mit Luft. Angew. Chem. **43**, 302 (1930).
- SCHMIDT, A.: Über eine Bestimmungsmethode für Kohlenoxyd durch Verbrennen mit Sauerstoff unter Verwendung eines neuen Zweistoffkatalysators. Angew. Chem. **44**, 152 (1931).
- SCHMIDTMANN, M. (1): Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Einatmung kleiner Benzin- und Benzolmengen auf Atmungsorgane und Gesamtorganismus. Klin. Wschr. **9**, 2106 (1930).
- (2): Gibt es nachweisbare Autogasschäden? Klin. Wschr. **11**, 594 (1932).
- SCHOENES: Diss. Würzburg 1931.
- SCHÜTZ: Über die Verwendung fester Kohlensäure zu Kühlzwecken in Haushaltungs- und Wirtschaftsbetrieben. Z. Hyg. **112**, 569 (1931).
- SCHWARTZ, S. M.: Über den Einfluß der akuten und der chronischen Benzinvergiftung auf den Tierorganismus. Kazan. med. Z. **1930**, Nr 11; durch Fortschr. Med. **49**, 215 (1931).
- SCHWARZ, L.: Hygienische Beobachtungen über Badezimmer mit Gasbadeöfen. Fortschr. Med. **49**, Nr 24/25 (1931).
- u. W. DECKERT: Cadmiumdampfeinwirkung? Zbl. Gewerbehyg. N. F. **8**, 66 (1931).
- FREI u. W. DECKERT: Über Gasbadeöfen und die erforderliche Badezimmergröße. Gas- u. Wasserfach **74**, 31 (1931).
- SIEBERT, C.: Pharmakologie der Haut. In J. JADASSOHN: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, S. 158. Berlin: Julius Springer 1930.
- SIKL, H.: Lungenkrebs bei den Joachimsthaler Bergleuten. Z. Krebsforsch. **32**, 609 (1930).
- SMITH, A. R.: Chronic benzol poisoning among women industrial workers: a study of the women exposed to benzol fumes in six factories. J. ind. Hyg. **10**, 73 (1928).
- SMOLCZYK, E.: Nachweis von Atemgiften mit einfachen Mitteln. Gasmaske **4**, 36 (1933).
- SMYTH jr., H. F.: The determination of small amounts of benzene vapors in air. J. ind. Hyg. **11**, 338 (1929) und **13**, 227 (1931).
- SOMMER, O.: Dräger-Atemfilter T; Spezialfilter für T-Gas. Draegerhefte **1932**, Nr 164, 2224.
- SPERANSKIJ u. SKLIANSKAJA: Fol. haemat. (Lpz.) **36** (1928); durch Z. gerichtl. Med. **13**, 6.
- SPETTMANN, H.: Neue Versuche über die Wirkung der Einatmung von Dämpfen des gechlorten Kohlenwasserstoffes Chloroform beim Menschen. Diss. Würzburg 1932.
- STOCKÉ, A.: Gewerbemedizinische Erfahrungen mit dem Anstrichmittel Inertol. Arch. Gewerbepath. **2**, 99 (1931).
- STOCKERN, F.: Praktische Bemerkungen zur Pathologie und Therapie der Schwefelwasserstoffkrankung der Augen. Med. Klin. **1931**, 167.
- STORM VAN LEEUWEN, W.: Die Nebelkatastrophe im Industriegebiet südlich von Lüttich. Münch. med. Wschr. **78**, 49 (1931).
- STRASSMANN, E.: Trichloräthylenvergiftung? Ärztl. Sachverst.-ztg **1931**, Nr 4.
- STÜBER, K.: Gesundheitsschädigungen bei der gewerblichen Verwendung des Trichloräthylens und die Möglichkeiten ihrer Verhütung. Arch. Gewerbepath. **2**, 399 (1931).
- SUDENDORF u. KRÖGER: Über Äthylenoxyd (T-Gas und seine Verwendung zur Schädlingsbekämpfung). Chem.-Ztg **55**, 549 (1931).
- SYMANSKI, H.: Serienvergiftung durch chronische Kohlenoxydeinwirkung. Arch. Gewerbepath. **4**, 199 (1933).
- TELEKY, L. (1): Moderne Therapie der Bleivergiftung. Münch. med. Wschr. **78**, 354 (1931).
- (2): Gewerbehygienische Erhebungen und Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. **57**, 720, 1027 (1931).

- TELEKY, L. (3): Die chronische Benzolvergiftung. *Klin. Wschr.* **12**, 472 (1933).
 — (4): Schwefelwasserstoffvergiftungen. *Slg Vergiftgsfäll.* **3**, 274 (1933).
- THOMPSON, R. J.: Freon, ein Kältemittel. *Ind. Engin Chem.* **24**, 620 (1932); durch *Chem. Zbl.* **1932 II**, 205.
- THORMANN: Die Gefahren bei der Wiedergewinnung flüchtiger Lösungsmittel und ihre Vermeidung. *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **8**, 67 (1931).
- TREICHEL, O.: Vernebelungsanlagen für Friedenszwecke. *Gas- u. Luftschutz* **3**, 41 (1933).
- TROMMER, A.: Über die Wirkung von eingeatmetem Äthylenoxyd. *Diss. Würzburg* 1931.
- TSCHERNIKOW, A. M., J. D. GADASKIN u. F. W. KOWSHAR: Zur Toxikologie des Benzols. *Arch. f. exper. Path.* **161**, 214 (1931).
- VELHAGEN jr., K.: Chinonfärbung der Lidspaltenzone als Gewerbekrankheit in der Hydrochinonfabrikation. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **86**, 739 (1931).
- VELICOGNA, A. e A. VIZIANO: La reazione della perossidasi nel solfocarbonismo. *Policlinico, sez. prat.*, 1932, 287—290; durch *Ber. Physiol.* **67**, 194 (1932).
- VITA, N. u. E. SALMOIRAGHI: Über die entgiftende Wirkung des Kolloidalschwefels bei der Kohlenoxydvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **166**, 519 (1932).
- WAHLE: Vergiftungen durch Cadmium (dort auch ältere Literatur). *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 223 (1932).
- WAITE, C. P., F. A. PATTY u. W. P. YANT: Akute Reaktion von Meerschweinchen auf die Dämpfe einiger neuer organischer Lösungsmittel. III. Cellosolve (Äthylenglykolmonoäthyläther). *Publ. Health Rep.* **45**, 1459 (1930); durch *Chem. Zbl.* **1931 I**, 695.
- WALKER, W. J. G. and C. E. GREESON: The toxicity of ethylene oxide. *J. of Hyg.* **32**, 409 (1932).
- War office: *Manual of Treatment of gas casualties.* London 1930.
- WEBER, H. H. u. W. GUEFFROY: Über einige Beiz-, Lackier- und Poliermittel, ihre Zusammensetzung und physiologische Wirkung. *Arb. Reichsgesdh.amt* **65**, 29 (1932).
- WEDROFF, N. S.: Zur Frage der Sensibilisierung der Haut. Die Sensibilisierung für Dinitrochlorbenzol unter Gewerbebedingungen. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 509 (1932).
- WEGER, A. M.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Arbeitern des Quecksilberbetriebes. *Arch. Gewerbepath.* **1**, 522 (1930).
- WEICHARDT, W.: Über Luftuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der auf dem Warmblüterorganismus wirkenden Reizstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* **58**, 1528 (1932).
- WEISE, V.: Magen-Darm-Erkrankungen durch chronische Schwefelkohlenstoff- und chronische Schwefelwasserstoff-Inhalation. Spezielle Bearbeitung eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen chronischer Schwefelkohlenstoff- oder Schwefelwasserstoff-Inhalation und chronischen Magen-Darm-Erkrankungen. *Arch. Gewerbepath.* **4**, 219 (1933).
- WENDEL, W. B.: The mechanism of the action of methylene blue and sodium nitrite in cyanide poisoning. *J. of biol. Chem.* **100**; darin *Scientif. proceed. Soc. biol. Chem.* **27**, 101 (1933).
- WENZEL, J. (1): Die Unfall und Gesundheitsgefahren der Kältemaschinen. Im Auftrag des Technischen Ausschusses der Deutschen Gesellschaft für Gewerbehygiene unter Mitwirkung von Gewerberat BLATTER, Berlin, bearbeitet. Berlin: Julius Springer.
 — (2): Neuere Kältemittel und ihre Gefahren. *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 184 (1932).
- WEYRAUCH, F.: Neuere Untersuchungen über die Aufnahme des Bleies und seine Verteilung im Organismus bei experimenteller Vergiftung. 2. *Mitt. Z. Hyg.* **112**, 559 (1931); durch *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 234 (1932).
- WHITE, J. L. and P. P. SOMERS: The Toxicity of methyl chloride for laboratory animals. *J. ind. Hyg.* **13**, 273 (1931); durch *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **9**, 234 (1932).
- WIPLER, L.: Ein großer Chlorausbruch in einer Cellulosefabrik. *Beil. zu Draeger-Hefte*, Sept.-Okt. 1931.
- WIRTH, F.: Irrtümer in der Luftschutzliteratur. *Gas- u. Luftschutz* **2**, 100 (1932).
 — u. E. GOLDSTEIN: Die Anwendung der Spektrographie bei der spezifischen Analyse und dem Nachweis von Dämpfen und Schwebstoffen. *Angew. Chem.* **45**, 641 (1932).
 — u. O. MUNTSCH: Die Gefahren der Luft und ihre Bekämpfung. Berlin: Georg Stilke 1933.
- WOLDRICH, A.: Die Blutveränderungen der Radiumarbeiter Joachimsthal's. *Med. Klin.* **1931**, 17; durch *Zbl. Gewerbehyg., N. F.* **8**, 264 (1931).
- WOLF, P. M. u. N. RIEHL: Über die Emanationsabgabe von radioaktiven Leuchtfarben. *Z. techn. Physik.* **12**, 203 (1931); durch *Chem. Zbl.* **1931 I**, 3382.

- WOLINSKI, A. u. J. N. PETROWSKI: Zur Frage über den Mechanismus der Schwefelwasserstoffwirkung. Arch. Hyg. **109**, 50 (1932).
- WOLTERS, F.: Die Nebelkatastrophe im Maastale südlich von Lüttich. Klin. Wschr. **10**, 49 (1931).
- YANT, W. P., F. A. PATTY, H. H. SCHRENK and L. B. BERGER: The response of Japanese waltz mice and canaries to carbon monoxide and to atmospheres deficient in oxygen. U. S. Bureau Mines Rep. 3040 (1930); J. ind. Hyg. **13**, Abstr. 7 (1931).
- H. H. SCHRENK, J. A. PATTY and R. R. SAYERS: Acrolein as a Warning agent for detecting leakage of methylchloride from Refrigerators. U. S. Bureau of Mines Rep. 3027 u. 3031 (1930). J. ind. Hyg. **13**, Abstr. 5 (1931).
- — u. R. R. SAYERS: Methanol als Frostschutz und als Gift. Ind. Engin. Chem. **23**, 551 (1931); durch Chem. Zbl. **1931 II**, 1037.
- — C. P. WAITE and F. A. PATTY (1): Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. II. Ethyl benzene. Publ. Health Rep. **1930 I**, 1241.
- — — (2): Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds. VI. Dioxan. Publ. Health Rep. **1930 II**, 2023.
- ZANGGER, H. (1): Erfahrungen über Quecksilbervergiftungen. Arch. Gewerbepath. **1**, 539 (1930).
- (2): Über die Behandlung der bewußtlos in Autogaragen Aufgefundenen. Fortschr. Ther. **6**, 533 (1930).
- (3): Über die modernen organischen Lösungsmittel. Arch. Gewerbepath. **1**, 77 (1930).
- (4): Über gefährliche Abgase aus Härtepulvern. (Vorläufige Mitteilung ohne Jahr).
- (5): Weitere Mitteilungen über flüchtige Gifte. Schweiz. med. Wschr. **61**, 746 (1931).
- ZERNIK, F. (1): Über Äthylenoxyd. Giftwirkung, Verwendung, Schutzmaßnahmen. Gasmaske **5**, 3 (1933).
- (2): Reizstoff und Reizgas. Gas- u. Luftschutz **3**, 101 (1933).
- ZOLLINGER, F.: Ein Beitrag zur gewerbepathologischen Bedeutung des Tetrachloräthans. Arch. Gewerbepath. **2**, 298 (1931).

IV. Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus.

Von

HELMUTH SCHREIBER · Berlin.

Inhalt.		Seite
I. Einleitung		271
II. Konstitution und Vorkommen		272
III. Bedeutung für den Stoffwechsel		274
A. Oxydations- und Reduktionsprozesse		274
B. Kohlehydratstoffwechsel		278
C. Eiweißstoffwechsel		280
IV. Zellteilung und Wundheilung		280
V. Keratinisierung		281
VI. Entgiftung		282
VII. Pathologische Zustände		285
VIII. Therapeutische Verwertbarkeit		285
Zusammenfassung		288
Literatur		289

Durch die zahlreichen Arbeiten über das *Glutathion* ist eine bessere Erklärung der Schwefeltherapie möglich geworden. Dadurch ist der Schwefel ganz allgemein in den Vordergrund des Interesses gerückt. Im Rahmen dieser Abhandlung soll über die physiologische Bedeutung der in der Natur vorkommenden, die SH- bzw. SS-Gruppe enthaltenden Stoffe, sowie über ihre therapeutische Verwertbarkeit kurz berichtet werden.

I. Einleitung.

Schon 1903 machte GOLA die Beobachtung, daß gewisse pflanzliche Gewebe mit Nitroprussidnatrium und Alkali die bekannte purpurviolette Farbreaktion der Merkaptan- bzw. Sulfhydrylverbindungen geben. 1 Jahr später konnte BUFFA zeigen, daß auch im tierischen Gewebe Substanzen vorhanden sind, die mit Nitroprussidnatrium reagieren. Den wichtigsten Beitrag zur Aufklärung der Stoffe, die im Gewebe die Nitroprussidnatriumreaktion bewirken, lieferte aber HEFFTER (1). Auf Grund seiner Untersuchungen sprach er den Gedanken aus, daß die Reduktion von elementarem Schwefel zu Schwefelwasserstoff, wie sie vom Gewebe herbeigeführt wird, von leicht oxydablen, in den Zellen vorhandenen Eiweißkörpern verursacht werde. Die Fähigkeit der Gewebe, elementaren Schwefel zu H_2S zu reduzieren, ist schon früher von DE REY-PAILHADE festgestellt worden; dieser glaubte, daß die Reduktion durch ein Ferment, das er Philothion nannte, hervorgerufen werde.

In späteren Versuchen konnte dann HEFFTER nachweisen, daß bestimmte Sulphydrylverbindungen, wie Thioglykolsäure, Thiomilchsäure und Cystein, ebenso wie die Gewebe elementaren Schwefel zu H_2S bei gewöhnlicher Temperatur zu reduzieren vermögen; außerdem konnte er feststellen, daß die im tierischen Gewebe vorhandenen reduzierenden Stoffe genau die gleiche Nitroprussidnatriumreaktion (Npr.) geben wie die oben erwähnten Sulphydrylverbindungen und daß diese Npr. mit nahezu allen Geweben zu erhalten ist, wie z. B. mit wässrigen Extrakten von Aceton-Dauerhefe und Leber oder beim Bestreichen von dünnen Schnittflächen folgender Gewebe mit Ammoniak und Nitroprussidnatrium:

Starke Reaktion bei Leber, quergestreiften Muskeln, Niere, Nebennierenmark, Gehirn, Darmschleimhaut.

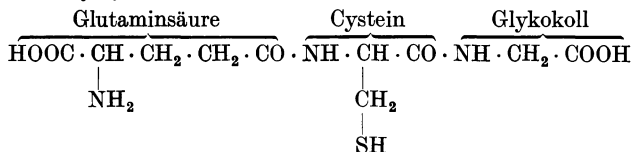
Schwache Reaktion bei Nierenrinde, Herzmuskel, Lunge, Unterhautzellgewebe, Aortenendothel.

Schon damals stellte HEFFTER (2) die Theorie auf, daß die Substanzen, die das Reduktionsvermögen der tierischen und pflanzlichen Gewebe bewirken und die Npr. geben, miteinander identisch, nämlich *eiweißähnliche Stoffe mit einer oder mehreren Sulphydrylgruppen sind*.

Einige Jahre später machte dann ARNOLD die Beobachtung, daß selbst Organextrakte, die mit Natriumsulfat oder Ammoniumsulfat enteiweißt worden sind, die Purpurfärbung mit Nitroprussidnatrium geben und daß die in den Organextrakten enthaltene und von den Eiweißstoffen befreite Sulphydrylsubstanz allgemein verbreitet ist. ARNOLD glaubte zunächst, da die Npr. der Organe völlig mit der des Cysteins übereinstimmte, daß die in den Geweben vorhandene Sulphydrylsubstanz mit dem Cystein identisch wäre.

II. Konstitution und Vorkommen.

Im Jahre 1921 gelang es nun F. G. HOPKINS (1), zunächst auf Hefe, dann auch aus Muskel und Leber einen Stoff zu isolieren, der in erster Linie für die Npr. der enteiweißten Gewebe verantwortlich ist. Diesen Stoff nannte er *Glutathion*. HOPKINS (2) glaubte zunächst, daß das Glutathion ein Dipeptid sei und aus Glutaminsäure und Cystein bestehe. Spätere Arbeiten von ihm (3) und anderen Forschern, wie HUNTER und EAGLES (2), KENDALL, KENZIE und MASON (1, 2, 3), W. GRASSMANN, NICOLET sowie E. ABDERHALDEN und W. GEIDEL beweisen aber, daß *das Glutathion ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll von folgender Konstitution ist*:



Es ist ein Glutamyl-Cysteinyl-Glykokoll. Der Träger der freien SH-Gruppe ist die Cysteinkomponente.

Eine Isolierung des Glutathions [FR. G. HOPKINS (1, 2), E. C. KENDALL, B. F. MCKENZIE und H. L. MASON (1, 2, 3), J. M. JOHNSON und C. VOEGTLIN (1) und N. W. PIRIE (1)], für die hauptsächlich Hefe oder Leber als Ausgangsmaterial in Betracht kommen, ist aber recht umständlich, kostspielig und mit großen

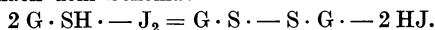
Verlusten verknüpft, so daß eine quantitative Bestimmung durch Isolierung sehr schwierig wäre. Es war daher für den Fortschritt der Glutathionforschung von größter Bedeutung, als H. E. TUNNICLIFFE (1, 2) 1925 eine Methode¹ ausarbeitete, mit der man das Glutathion in den Organen direkt bestimmen kann. Mit dieser Methode und ihren Modifikationen wird allgemein das Glutathion im Organismus bestimmt.

Das Glutathion (A. BLANCHETIÈRE und L. MELON) *ist außerordentlich weit verbreitet und kommt in nahezu allen Zellen vor. Es ist ein allgemeiner Protoplasmabestandteil und damit ein Primärzellbestandteil im Sinne KOSSELS.* Nach den Untersuchungen von JOYET-LAVERGNE (1, 2) und GIROUD ist hauptsächlich das Chondriom der Träger des Glutathions, wie sie bei Zellen der verschiedensten Abstammung beobachten konnten, wie: Vertebraten, Mollusken, Würmer, Pilzen und Phanerogamen. Es kommt jedoch auch außerhalb der Chondriosomen vor. Im Säugetierblut (F. HOLDEN) ist es lediglich in den roten Blutkörperchen vorhanden, das Blutplasma ist dagegen frei von Glutathion. Der Gehalt der verschiedenen Organe und Gewebe differiert erheblich; auch enthalten entsprechende Organe verschiedener Tiergattungen unterschiedliche Mengen an Glutathion. *Die Drüsen* [A. BLANCHETIÈRE und LÉON BINET (1, 2, 3)], *wie Leber, Thyreoidea, Pankreas, Ovarien und Hoden sind viel glutathionreicher als die Gewebe.* Die Nebenniere zeichnet sich durch den höchsten Gehalt an Glutathion aus. Dieses Organ [A. BLANCHETIÈRE und LÉON BINET (4)] dürfte in erster Linie für die Synthese des Glutathions im Organismus in Betracht kommen. Jedenfalls spielt es im Gesamtschwefelstoffwechsel eine sehr wichtige Rolle. *Aber auch die Leber weist einen sehr hohen Gehalt an Glutathion auf; dieser Befund ist insofern von Bedeutung, als daraus hervorgeht, daß gerade Organe mit besonders intensivem und vielseitigem Stoffwechsel auch besonders reich an Glutathion sind.* Zum Vergleich seien einige Werte², die T. MATSUMORI und M. OKUDA beim Kaninchen bestimmt haben, angegeben: Nebenniere 345 mg, Leber 242 mg, Milz 260 mg, Dünndarm 165 mg, Niere 152 mg, Magen 116 mg, Lunge 104 mg, Herzmuskel 84 mg, weiße Muskeln 47 mg, Blut 32 mg auf je 100 g Frischsubstanz. Frische Bäckereihefe enthält nach TUNNICLIFFE durchschnittlich 210 mg Glutathion, Menschenblut durchschnittlich 50 mg in je 100 g Substanz. Der Gehalt an Glutathion ist jedoch bei dem einzelnen Individuum Schwankungen unterworfen.

Unter Zugrundelegung der oben erwähnten Werte für Lebergewebe würde sich für die menschliche Leber ein Gesamtglutathiongehalt von nahezu 5 g errechnen, eine Menge, die im Vergleich zu anderen lebenswichtigen Bestandteilen mit katalytischen Eigenschaften als bemerkenswert hoch zu betrachten ist.

Neben dem Glutathion kommen aber auch noch andere sulfhydrylhaltige Substanzen im tierischen Organismus vor. So entdeckten BENEDIKT und seine Mitarbeiter in den roten Blutkörperchen eine zweite die SH-Gruppe enthaltende Substanz, die sie Thiasin oder Thionein nannten und die mit dem Ergothionein

¹ Diese Methode beruht auf der Titration der mit Trichloressigsäure entweißten Gewebs-extrakte mit n/100 J unter Verwendung von Nitroprussidnatrium als äußerem, oder Stärke als innerem Indicator nach dem Schema:

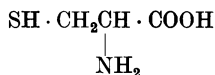


² Die Werte sind nicht als absolute zu betrachten, sondern nur als relative zu bewerten, da ihnen noch die alte Formel des Dipeptids zugrunde liegt.

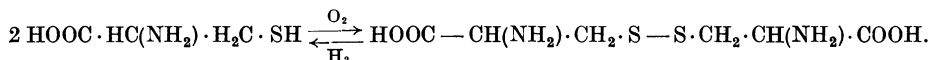
aus Mutterkorn identisch ist. Zu gleicher Zeit isolierten G. HUNTER und B. A. EAGLES (1) ebenfalls diese Sulphydrylsubstanz neben Glutathion aus Blut und nannten sie Sympektothion. *Thiasin, Thionein und Sympektothion sind also miteinander identische Stoffe — nämlich das Betain des Sulphydrylhistidins —* und kommen nur in äußerst geringen Mengen im tierischen Körper vor; sie sind bei weitem nicht so verbreitet wie das Glutathion.

Von größerer Bedeutung ist jedoch das Vorkommen von Sulphydrylgruppen enthaltenden Proteinen in den Zellen. So konnte E. WALKER nachweisen, daß in den stoffwechselaktiven Schichten der Haut eine Sulphydrylsubstanz vorhanden ist, die sich nicht wie das Glutathion mit Wasser auswaschen läßt, sondern in den Zellen fest gebunden ist. GIROUD (2) macht ebenfalls die Beobachtung, daß in der Epidermis neben dem Glutathion an Proteine fixierte Sulphydryle vorkommen, die nicht auswaschbar sind. Diese Sulphydrylproteine konnte er auch in anderen Geweben nachweisen und feststellen, daß im Protoplasma (A. GIROUD) ganz allgemein neben Glutathion auch Sulphydrylgruppen enthaltende Proteine vorhanden sind. Mit dieser Beobachtung stimmt auch der Befund von OKUDA überein, wonach in frischen Proteinen physiologisch aktiver Gewebe, wie Leber und Muskel, der weitaus größte Teil des Schwefelbestandteiles dieser Proteine aus Cystein und nur der kleinere Teil aus Cystin besteht. Die eingangs erwähnte Theorie HEFFTERS, nach der die Sulphydrylsubstanzen der Gewebe Sulphydrylgruppen enthaltende eiweißähnliche Stoffe sind, ist damit völlig bestätigt.

Der Träger der Sulphydrylgruppe bei den hauptsächlichsten Vertretern dieser Gruppen ist also das Cystein, die β -Thiol- α -Aminopropionsäure:



Das Cystein kann leicht zum Disulfid, dem Cystin, oxydiert und umgekehrt kann dieses wieder leicht zu Cystein reduziert werden nach dem Schema:



Diese Reaktion ist naturgemäß auch bei Glutathion und anderen SH-Körpern, wie Thioglykolsäure oder Thiomilchsäure möglich. Die beiden letztgenannten Verbindungen dienten bei Versuchen häufig als Modellsustanzen für Glutathion und Cystein, jedoch stimmen nur Glutathion und Cystein in ihren Reaktionskonstanten nahezu völlig miteinander überein.

III. Bedeutung für den Stoffwechsel.

A. Oxydations- und Reduktionsprozesse.

Die Bedingungen, unter denen die oben beschriebene Oxydation bzw. Reduktion des Cysteins bzw. des Cystins sich vollzieht, und die Bedeutung dieser Oxydation bzw. Reduktion (Redoxsystem) für den Organismus wurde in zahlreichen Arbeiten in den letzten Jahren untersucht.

Schon BAUMANN (2) hat beobachtet, daß Cystein in wässriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur durch den Sauerstoff der Luft oxydiert wird, daß das Cystein also autoxydabel ist. A. P. MATHEWS und S. WALKER kamen zu folgenden Ergebnissen, die auch von anderen Forschern bestätigt wurden:

Die Autoxydation des Cysteins geht am schnellsten bei $p_H = 7$ bis $p_H = 8$ vor sich, also bei einer Wasserstoffionenkonzentration, die der des Blutes entspricht. Bei Verschiebung des p_H -Wertes nach der sauren Seite wird die Autoxydation zurückgedrängt oder hört ganz auf. Spuren einer Eisenlösung [E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER (1), S. SAKUMA und M. DIXON]¹ beschleunigen die Autoxydation ganz enorm. Auch andere Metalle¹, am stärksten das Kupfer, das nach HARRISON (2) hundertmal wirksamer ist als Fe, sind Katalysatoren für die Autoxydation. Sowohl HARRISON (1) wie ABDERHALDEN (3) haben gefunden, daß die Gegenwart einer SS-Gruppe ebenfalls die Autoxydation sowohl des Cysteins wie die des Glutathions beschleunigt. Auch bei der Oxydation des Cysteins bzw. Glutathions durch Methylenblau, wobei die Geschwindigkeit der Oxydation an der Entfärbung des Methylenblaus gemessen werden kann, finden M. DIXON und H. TUNNICLIFFE (1), daß durch einen Zusatz der SS-Verbindung ebenfalls die Autoxydation stark beschleunigt wird. Das Maximum der Oxydationsgeschwindigkeit findet auch hier bei $p_H = 7,4$ statt. Von diesen Forschern [M. DIXON und H. E. TUNNICLIFFE (1)] wurde auch die Reduktion von Indigocarmin durch Cystein bzw. Glutathion in und ohne Gegenwart von molekularem Sauerstoff festgestellt. Nach E. C. KENDALL und D. F. LOEWEN (1) tritt allerdings die Reduktion des Indigocarmins durch Cystein nur dann ein, wenn sich durch Einwirkung von molekularem Sauerstoff ein noch unbekannter Aktivator des Systems gebildet hat. Auch die Reduktion des Methylenblaus durch Cystein scheint von einem Katalysator abhängig zu sein. So findet S. TODA eine starke Beschleunigung dieses Reduktionsprozesses durch Spuren von Eisen. Auch die Oxydation des Cysteins und des Glutathions mit Wasserstoffperoxyd wird nach SCHÖBERL (1) und PIRIE (2) durch Kupfer stark beschleunigt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren des Cysteinchlorhydrates aus Alkohol und Reinigen des Methylenblaus über die Leukoverbindung und Verwendung von Fe-freiem NH_3 stieg die Entfärbungszeit (Reduktionszeit) der gereinigten Lösung auf das 12fache der ungereinigten. Über die Reduktion des Hämins durch Cystein berichtet W. CREMER (1, 2), der auch eine Kohlenoxydverbindung des Ferro-Cysteins darstellt. H. A. KREBS macht die Feststellung, daß Hämatine die Oxydation des Cysteins zu Cystin beschleunigen und daß durch Spuren von Ferro-Cystein diese Oxydationsbeschleunigung noch eine weitere Steigerung erfährt. Diese Befunde sind im Hinblick auf die Wirksamkeit des WARBURGSchen Atmungsfermentes, das seiner Konstitution nach ebenfalls ein Hämin ist, und der anderen im Tier- und Pflanzenreich verbreiteten Hämine von größtem Interesse.

In sehr schwierigen Versuchen gelingt es einer Reihe von Forschern [M. DIXON und J. H. QUASTEL, E. C. KENDALL und D. F. LOEWEN (2), D. C. HARRISON und J. H. QUASTEL, L. MICHAELIS und L. B. FLEXNER (1), J. W. WILLIAMS und E. M. DRISSEN, J. C. GHOSH und EARL K. FISHER] das System Cystein \rightleftharpoons Cystin elektrochemisch zu verfolgen. Aus den erwähnten Arbeiten geht hervor, daß das System Cystein \rightleftharpoons Cystin tatsächlich, vermutlich über ein intermediäres Oxydationsprodukt, reversibel ist und ein stark negatives Potential aufweist, das außer von der Wasserstoffionenkonzentration in erster Linie von der Konzentration des Cysteins abhängig und negativ genug ist, um die Entfärbung,

¹ Siehe auch K. A. D. ELLIOT: Chem. Zbl. 1930 II, 1518; C. A. ELVEHJEM: Chem. Zbl. 1930 II, 1518.

also die Reduktion der meisten Indicatorfarbstoffe durch die Zellen zu erklären.

Es findet also eine zwar langsam verlaufende Autoxydation (E. G. GERWE) auch des völlig metallfreien Cysteins statt. Diese Oxydation (bzw. Reduktion) wird aber durch Metallspuren, hauptsächlich von Kupfer und Eisen, enorm gesteigert. Auch die Gegenwart von kleinen Mengen der Disulfidverbindung wirkt katalytisch. Das Redoxsystem Cystein \rightleftharpoons Cystin hat ein stark negatives Potential und kann die verschiedensten Farbstoffe zu den Leukoverbindungen reduzieren. Alle Reaktionen haben das optimale der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes entsprechende $p_H = 7,4$ bis $7,6$ und alle Reaktionen des Cysteins sind auch auf das Glutathion zu übertragen.

Daß ein System mit derartigen Eigenschaften eine große physiologische Rolle spielen kann, ist offensichtlich, und es war naheliegend, dieses System mit den Oxydoreduktionsprozessen im Organismus in Beziehung zu bringen.

Schon 1911 weist THUNBERG auf die Bedeutung der Sulfhydrylgruppen bei den Redoxvorgängen der Gewebe und bei der Entgiftung hin. O. MEYERHOF untersucht die Rolle der Sulfhydrylgruppe als autoxydables System und als Sauerstoffüberträger in der Zelle. Zur gleichen Zeit entdeckt HOPKINS (1) das Glutathion und zeigt, daß es autoxydabel ist und unter den Bedingungen, wie sie in den Geweben auftreten, oxydiert und reduziert werden kann. *Bei der Oxydation geht die SH-Form des Glutathions unter Verknüpfung zweier Moleküle in die SS-Form über, und die SS-Brücke kann umgekehrt wieder unter Aufspaltung des Doppelmoleküls zu SH-Gruppen reduziert werden. Im tierischen Organismus ist also das System $SH \rightleftharpoons SS$ ebenfalls reversibel, d. h. es stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den SH- und SS-Gruppen ein, das in den Geweben zugunsten der SH-Form verschoben ist. Die SH-Gruppe kann Sauerstoff, die SS-Gruppe Wasserstoff aufnehmen, also je nach den Bedingungen in den Geweben als Wasserstoff- oder Sauerstoffakzeptor dienen und durch dieses Wechselspiel in die Oxydoreduktionsvorgänge eingreifen.*

HOPKINS zeigt, daß gepuffertes ausgewaschenes Gewebe seine Reduktionskraft gegenüber Methylenblau wiedergewinnt, wenn man ihm Glutathion zusetzt.

H. TUNNICLIFFE (3) findet, daß die Oxydation von Ölsäure durch Glutathion beschleunigt wird und daß diese katalytische Oxydation sich am besten bei $p_H = 7,6$ vollzieht; die Ölsäure vermag dagegen das Glutathion nicht zu reduzieren. *Eine Reduktion kann aber, wie auch andere Forscher [E. ABDERHALDEN und E. WERTHEIMER (2), HOPKINS (1), R. FABRE und H. SIMONNET, FR. G. HOPKINS und K. A. C. ELLIOTT sowie M. TSUKANO] festgestellt haben, vom Gewebe leicht bewerkstelligt werden.* Es sind ja in der Zelle außer dem Glutathion noch andere reduzierende Bestandteile vorhanden. So kommen z. B. den Zuckerlösungen auch stark negative Potentiale zu. Nach R. WURMSER wird aber *das in der Zelle herrschende Potential im wesentlichen von den Sulfhydrylgruppen enthaltenden Eiweißstoffen bestimmt.*

Daß die Beteiligung des Glutathions an den Oxydationsprozessen in der Zelle außerordentlich komplizierter Natur und bis heute noch nicht völlig in ihrem Reaktionsmechanismus aufgeklärt ist, kommt in einigen neueren Arbeiten [FR. G. HOPKINS und K. A. C. ELLIOTT, M. DIXON und N. U. MELDRUM und A. SCHÖBERL (2, 3)] zum Ausdruck. Aus diesen ist ersichtlich, daß das völlig von Metallen und anderen Verunreinigungen befreite, kristallisierte Glutathion in seinen katalytischen Eigenschaften schwächer ist als das ungereinigte Glutathion, so daß zu der vollen Entfaltung seiner Wirksamkeit noch andere Faktoren, in erster Linie Spuren von Metallen notwendig sind.

Es steht schon heute fest, daß das Atmungssystem der Zelle komplexer Natur ist und sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Ein solches System kann z. B. aus folgenden Komponenten aufgebaut sein: Metallverbindung-Glutathion-Wasserstoffdonator, dazu kommt noch die zu verbrennende Substanz, die aber häufig mit dem Wasserstoffdonator identisch sein wird. Das Atmungssystem ist nur funktionstüchtig, wenn alle Komponenten zusammen wirken; so konnte KEILIN¹ feststellen, daß in dem System: Cytochrom (Hämin)-Cystein-Muskelextrakt nur dann eine Sauerstoffaufnahme, also eine „Atmung“ erfolgt, wenn alle 3 Bestandteile vereinigt sind. Mischungen, die nur zwei Komponenten enthalten, nehmen dagegen so gut wie keinen Sauerstoff auf.

Zweifellos ist aber das Glutathion der Menge nach der Hauptvertreter der an der Zellatmung beteiligten Stoffe, kommen doch die anderen Komponenten (seien es Metallverbindungen, wie das WARBURGSche Atmungshämin, die KEILINschen Cytochrome, andere Hämine oder andere Atmungsfermente) nur in äußerst geringen Mengen in den Zellen vor, so daß hinsichtlich des Glutathions am ehesten Ausfallserscheinungen zu erwarten sind. ABDERHALDEN (3) konnte auch nachweisen, daß Ratten, die mit einer Nahrung von ungenügendem Cystingehalt gefüttert wurden, unter Erscheinungen der alimentären Dystrophie zugrunde gingen. Die Gewebe, insbesondere die Leber, zeigen dann nur noch schwache Npr.; der Glutathiongehalt ist also gesunken. LACLAU und MARENZI beobachten ebenfalls, daß der Glutathiongehalt der Gewebe bei cystinarm ernährten Ratten sinkt, und umgekehrt tritt eine Zunahme (L. MELON) des Glutathiongehaltes der Leber ein, wenn Ratten mit cystinreicher Kost gefüttert werden. LACLAU und MARENZI (1, 2) konnten feststellen, daß bei cystinärmer Kost die Gewebsatmung herabgesetzt und die Atmungsintensität hauptsächlich von Niere und Leber vermindert wird. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß eine enge Beziehung des Glutathiongehaltes zur Atmungsintensität besteht und daß bei Mangel sofort Ausfallserscheinungen auftreten.

Weitere Beziehungen des Glutathions zu den Oxydoreduktionsprozessen des Organismus gehen aus einigen neueren Arbeiten hervor. So stellt E. J. LUND fest, daß die Verteilung der Konzentration von Glutathion in *Obelia* mit der Sauerstoffaufnahme, der CO₂-Produktion, der Methylenblauerduktion und dem elektrischen Potential übereinstimmt. K. B. GOLDWATER untersucht die Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Glutathiongehalt und Sauerstoffverbrauch normaler und regenerierender Planarien und findet dabei, daß bei Bestrahlung mit dem Glutathiongehalt auch der Sauerstoffverbrauch sinkt und die Regeneration verlangsamt wird. K. F. WINTER, M. RAISS und T. VALDECASAS beobachten, daß intravenöse Zufuhr von Glutathion eine deutliche Senkung des respiratorischen Quotienten bewirkt. Andererseits kommt es nach Injektion von Nebennierenrindenhormon bei Kaninchen und Hunden zu einer kräftigen Steigerung des Glutathiongehaltes im Blut. Da die Injektion von Rindenhormon den respiratorischen Quotienten in derselben Weise beeinflußt wie das Glutathion, so scheint der Wirkungsmechanismus des Hormons über das Glutathion zu gehen.

E. SLUTTER bestimmt quantitativ die Reduktion von elementarem Schwefel zu Schwefelwasserstoff durch das tierische Gewebe und findet die gebildete H₂S-Menge direkt proportional dem Glutathiongehalt der Gewebe.

E. GABBE (1) untersuchte die Beziehung des Glutathions zur Atmung. Er stellte fest, daß im arteriellen Blut nur ungefähr 42—75% des Glutathions

¹ D. KEILIN: "Cytochrome in relation to cellular oxydation". Vortrag im Kaiser Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg. Z. angew. Chem. 1932, 352.

vorhanden sind. GABBE schließt daraus, daß das Glutathion bei der Atmungs-funktion der roten Blutkörperchen eine wichtige Rolle spielt. Um dies zu beweisen, untersucht er den Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei experimenteller Anämie, sowohl Blutungs- als auch Phenylhydrazinanämie und bei beschränkter Sauerstoffzufuhr mit dem Ergebnis, daß bei experimenteller Anämie wohl der Gesamtglutathiongehalt des Blutes sinkt, der Glutathiongehalt des einzelnen Blutkörperchens aber erheblich ansteigt; ebenso ist bei perniziöser Anämie der Gehalt der einzelnen Blutkörperchen an Glutathion über die Norm erhöht. Bei künstlicher Atmungsbeschränkung durch Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes der Inspirationsluft tritt ebenfalls eine rasche Steigerung des Glutathiongehaltes der Blutkörperchen ein, während eine Zunahme des Hämoglobins nur langsam erfolgt. Interessant ist dabei, daß offenbar der Körper das Glutathion im Gegensatz zum Hämoglobin, wie die Erfahrungen im Hochgebirge zeigen, viel rascher den roten Blutkörperchen zur Verfügung stellen kann, um den erhöhten Ansprüchen zu genügen. BACH findet ebenfalls eine Steigerung des Glutathiongehaltes (und der Katalase) der Blutkörperchen, bei meist niedrigerem Gesamtgehalt des Blutes, sowohl bei Perniciosakranken als auch bei experimenteller Anämie. LITARCZEK und seine Mitarbeiter vermuten, daß in den roten Blutkörperchen ein Gleichgewichtszustand zwischen Glutathion und Hämoglobin vorhanden ist, derart, daß die Sauerstoffaffinität des letzteren bzw. seine Dissoziationskurve eine Resultante des Oxydoreduktionssystems: Hämoglobin-Glutathion darstellt. Endlich finden BLANCHETIÈRE und BINET (3), daß bei Asphyxie eine nennenswerte Steigerung des Glutathiongehaltes, bei Hyperventilation dagegen eine Verminderung eintritt. Bei direkter Atembeschränkung [H. HANDOVSKY (2)] (Dyspnoe) oder erhöhter Anforderung an die Zellatmung wird also der Glutathiongehalt gesteigert, ein Befund, *durch den die enge Verknüpfung des Glutathions mit den Oxydoreduktionsprozessen ebenfalls zum Ausdruck kommt.*

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß nach BALLS der natürliche Aktivator der Katalase das Glutathion in der SS-Form zu sein scheint, wodurch eine neue Beziehung zwischen dem Glutathion und den Oxydationsprozessen der Zelle erwiesen ist.

B. Kohlehydratstoffwechsel.

Da mit den Oxydoreduktionsprozessen der Kohlehydratstoffwechsel vielfach direkt gekoppelt ist, so ist auch ein Einfluß des Glutathions auf diesen nahe-liegend. So findet KÜHNAU bei der experimentellen Ketosis bei maximaler Ketonkörperausscheidung das Redoxpotential der Leber gegenüber der Norm deutlich nach der positiven Seite verschoben und gleichzeitig den Gehalt des reduzierten wie den des Gesamtglutathions stark vermindert, während die oxydierte Form etwas vermehrt ist. Nach Einverleibung von Dioxyceton geht das Redoxpotential der Leber bei Phloridzinketosis schnell auf seinen stark negativen Wert zurück, und das reduzierte wie das Gesamtglutathion nehmen wieder erheblich zu. Eine Abnahme des SH-Glutathions im Muskel konnten E. GABBE (2) nach Arbeitsleistung bis zur Erschöpfung und BLANCHETIÈRE, BINET und MELON (1) nach tetanischer Reizung beobachten.

Aber nicht nur über die Oxydoreduktionsprozesse scheint das Glutathion mit dem Kohlehydratstoffwechsel verknüpft zu sein. Es liegen Beobachtungen

vor, wonach auch eine direkte Beteiligung des Glutathions am Kohlehydratumsatz in Betracht zu ziehen ist. So findet NEUBERG, daß bei der alkoholischen Gärung lebender Hefe Cystin, Hornmehl und löslich gemachtes Keratin deutliche Stimulationseffekte hervorrufen. Die gleiche Beobachtung macht E. ABDERHALDEN (1) beim Cystin. In neuester Zeit konnten dann H. PRINGSHEIM und H. BORCHARDT (1, 2, 3, 4) feststellen, daß die fermentative Stärkespaltung durch Cystin ebenso wie durch Glutathion aktivierbar ist. Es wurde eine Aktivierung der Stärkeverzuckerung bei der Pankreasamylase beobachtet, die wahrscheinlich auch bei der Malzamylyase stattfindet. Damit ist nachgewiesen, daß das Glutathion in den Abbau der höhermolekularen Polysaccharide regulierend einzugreifen vermag. Da aber ebenfalls bei der alkoholischen Gärung durch Cystin und cystinhaltige Verbindungen eine Stimulation beobachtet worden ist, so scheint auch beim Abbau der einfachen Zuckerarten das Glutathion direkt beteiligt zu sein. E. BUMM und H. APPEL finden auch, daß beim JENSENSchen Rattensarkom die Milchsäurebildung unter aeroben Bedingungen durch SH-Glutathion gesteigert wird, bei der anaeroben Glykolyse konnte dagegen keine Beeinflussung festgestellt werden. Nach K. LOHMANN erhalten wässrige Extrakte aus Muskulatur, Leber oder Trockenpräparaten von Hefe und Bakt. Pasteuriani, die durch Dialyse oder Oxydation die Eigenschaft verloren haben, Methylglyoxal in Milchsäure umzuwandeln, diese Fähigkeit wieder, wenn Glutathion zugesetzt wird. Das Glutathion vermag dabei, mehr als die 400fache molare Menge Methylglyoxal in Milchsäure umzuwandeln. H. K. BARRENSCHEEN und H. BENESCHOWSKY nehmen an, daß bei der Umwandlung von Methylglyoxal in Milchsäure als obligates Zwischenprodukt Brenztraubensäure entsteht, die dann durch SH-Glutathion als dem Wasserstoffdonator zur Milchsäure hydriert wird. Die Autoren konnten auch zeigen, daß Warmblütermuskelbrei bzw. Muskelextrakt auf Zusatz von Cystein Brenztraubensäure in beträchtlichem Maße reduziert, während ohne Cystein nur eine sehr geringe Reduktion erfolgt. Bei allen Formen von Muskelätigkeit, bei denen es zu einer Anhäufung von Methylglyoxal kommt, ist tatsächlich regelmäßig ein starkes Abnehmen des SH-Glutathions nachzuweisen.

Wieweit die erwähnten katalytischen Eigenschaften bei einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels etwa bei Diabetes mellitus zur Geltung kommen, ist noch wenig geklärt, es liegen jedoch Befunde vor, aus denen hervorgeht, daß auf jeden Fall ein Zusammenhang vorhanden ist. Von verschiedenen Autoren (K. VARELA, E. APOLO und A. VILAR und D. CAMPANACCI) wurde festgestellt, daß bei Diabetikern der Glutathiongehalt des Blutes und der Organe erniedrigt ist. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhange die Beobachtung von BLANCHETIÈRE, MELON und BINET (2), wonach beim pankreaslosen Hund eine Abnahme des Glutathions in der Leber und in den Muskeln stattfindet. Andererseits liegen eine Reihe von Versuchen vor [ST. KON und C. FUNK, H. HANDOVSKY (1) und D. CAMPANACCI], aus denen hervorgeht, daß eine Zuführung von schwefelhaltigen Stoffen eine Vermehrung des Glutathions zur Folge hat und im normalen Tier eine Reihe von Reaktionen auslöst, die den bei diabetischen Menschen und Tieren bekannten entgegengesetzt sind. Von diesen Reaktionen sind besonders die von HANDOVSKY (1) beobachtete Sensibilisierung der Insulinwirkung im Muskel und die beschleunigte Abwanderung injizierten Zuckers aus der Blutbahn bemerkenswert. Interessant ist ferner, daß E. ZUNZ nach intravenöser Verabreichung von Insulin beim Hund eine geringe Erhöhung des Glutathions im Blute feststellen konnte. Es ist jedoch trotz dieser Zusammenhänge bis heute noch nicht aus der Literatur ersichtlich, ob dem Glutathion allein eine eindeutige therapeutische, d. h. den Blutzuckerspiegel senkende Wirkung bei Diabetes mellitus zukommt.

Seine große Bedeutung für den Gesamtkohlehydratstoffwechsel kommt aber

auch schon in dem hohen Glutathiongehalt [PH. JOYET-LAVERGNE (3)] der Leber als dem Organ, das mit am stärksten in den Kohlehydratstoffwechsel des Organismus eingreift, zum Ausdruck.

C. Eiweißstoffwechsel.

Von größter Bedeutung ist die kürzlich festgestellte Beziehung des Glutathions und anderer SH-Verbindungen zum Eiweißstoffwechsel.

Die tierischen und pflanzlichen Zellen enthalten zur Aufrechterhaltung ihres Eiweißstoffwechsels bestimmte Fermente, die tierische Zelle das Kathepsin, das sich aus den Organen isolieren läßt, die pflanzliche Zelle das Papain, das aus Hefe gewonnen werden kann. Beide Fermente sind für sich allein noch nicht wirksam, sondern müssen erst durch gewisse Stoffe aktiviert werden. Diese Aktivatoren, die also die Tätigkeit der einzelnen Zellen in ihrem Eiweißumsatz regeln, sind für die tierische Zelle die Zookinase und für die pflanzliche die Phytokinase.

Es ist bekannt, daß die beiden Fermente Kathepsin und Papain durch Blausäure und Schwefelwasserstoff aktiviert werden können. GRASSMANN machte nun neuerdings die Entdeckung, daß Papain und Kathepsin auch durch Cystein und Glutathion (in der reduzierten Form) aktivierbar sind. *Darüber hinaus konnte GRASSMANN nachweisen, daß die Phytokinase und WALDSCHMIDT-LEITZ, daß die Zookinase mit dem Glutathion identisch sind.*

Bemerkenswert ist, daß das Glutathion bei diesen proteolytischen Prozessen in der SH-Form, bei der hydrolytischen Spaltung der Stärke, wie schon oben erwähnt, dagegen in der SS-Form wirksamer ist.

Das Glutathion vermag also die proteolytischen Prozesse in der Zelle zu aktivieren und dadurch in den Eiweißumsatz der Gewebe regulierend einzugreifen. Mit dieser Funktion als dem natürlichen Aktivator des Eiweißstoffwechsels der tierischen und pflanzlichen Zelle dokumentiert es seine Bedeutung für die Lebenstätigkeit der Organismen.

Seine weitere Funktion als Aktivator der fermentativen Stärkespaltung und seine katalytische Wirksamkeit beim Kohlehydratstoffwechsel und bei den Oxydoreduktionsprozessen zeigen aber, daß das Glutathion überhaupt an allen lebenswichtigen und elementaren Stoffwechselvorgängen beteiligt ist.

IV. Zellteilung und Wundheilung.

Schon GOLA machte, als er die Npr. der pflanzlichen Gewebe entdeckte, die Beobachtung, daß besonders die meristematischen Gewebe (neuen Zellensprung gebendes Gewebe), Wurzelspitzen und Sproßspitzen die Npr. geben. L. BINET und J. MAGROU finden dann auch im Gewebe zur Zeit der Proliferation (Sprossung) einen erhöhten Glutathiongehalt. Dieser Befund wird von VIVARIO und LECLoux durch die Feststellung erhärtet, daß der Keimung von Erbsenkeimlingen eine Bildung von Glutathion vorausgeht. Ebenso beobachten E. CHATTON, A. LWOFF und L. RAPKINE das Auftreten von SH-Gruppen vor der Teilung bei Foettingeriden (Ciliaten) und RAPKINE die Anreicherung von SH-Verbindungen vor der Teilung des Seeigeleies.

Der Glutathiongehalt von sprossendem Gewebe und sich teilenden Zellen ist also erhöht.

F. S. HAMMETT (1) machte die Beobachtung, daß Sulfhydryle die Zellteilung, z. B. bei Paramazien und bei Leguminosen, zu beschleunigen vermögen, und stellt die Theorie auf, daß der chemische Hauptreiz für das Wachstum in der

Sulphydrylgruppe liegt. In einer weiteren Arbeit untersucht HAMMETT (2) den Einfluß von Schwefelverbindungen der verschiedensten Oxydationsstufen auf das Wachstum von Maiskeimlingen, wie Sulphydrylverbindungen, Disulfidverbindungen, Bisulfit, Hydrosulfit, Sulfinat, Sulfoxyde und Sulfone.

Diese Versuche ergeben, daß mit fortschreitender Oxydation der SH-Gruppe im lebenden Protoplasma auch die das Wachstum stimulierende Eigenschaft verloren geht. Schon die SS-Gruppe und noch mehr die SOH-Gruppe sollen einen schwächeren Reiz ausüben. Bei weiterer Oxydation über die SOH-Gruppe hinaus verschwindet die Stimulierung vollständig. Bei der Endoxydationsstufe des Schwefels, den Sulfaten, ist jede direkte Wirkung auf die Zellvermehrung verschwunden. Auch an embryonalem Material, z. B. den Eiern und Larven von verschiedenen Arten mariner Organismen konnte HAMMETT (3) die Beschleunigung des Wachstums durch die SH-Gruppe und die Verzögerung durch die Sulfoxydgruppe bestätigt finden. Das gleiche Resultat lieferten seine Versuche (4) bei der Regeneration der Schere des Einsiedlerkrebses. Endlich vermutet HAMMETT (5), daß die biologische Wirkung des Radiums mit seinem Einfluß auf das Glutathion, das durch Radium zerstört wird, zusammenhängt.

C. VOEGTLIN kommt bei *Amoeba proteus* zu der Feststellung, daß unter dem Einfluß des Glutathions sowohl in der SH- als auch in der SS-Form mehr Zell- und Kernteilungen stattfinden. Bemerkenswert ist hierbei, daß nach VOEGTLIN das *Glutathion in der SS-Form ebenso wirksam wie in der SH-Form ist.* Von HAMMETT wird die anregende Wirkung der SH-Gruppe für die Zellneubildung auch bei der Wundheilung untersucht, wobei er *eine deutliche Beschleunigung der Wundheilung durch die Sulphydrylgruppe beobachtet.* Ebenso findet S. P. REIMANN *eine Förderung der Epithelproliferation durch Sulphydryle* bei Ratten und Mäusen. Am Menschen konnten REIMANN und HAMMETT ebenfalls die günstige Wirkung der Sulphydrylverbindungen auf die Wundheilung feststellen.

V. Keratinisierung.

Zweifellos haben die SH- bzw. SS-Gruppen der Epidermis viele wichtige Funktionen zu erfüllen. Nach WALKER kommen sie hauptsächlich in den stoffwechselaktiven Schichten des Hautgewebes vor. Ein Teil von ihnen ist aus diesen Schichten mit Wasser auswaschbar (Glutathion), ein anderer Teil aber fest gebunden (SH-Protein). GIROUD (2) konnte ebenfalls diese beiden Typen von SH-Verbindungen in der Epidermis nachweisen. Er untersuchte dann eingehender ihr Vorkommen in den verschiedenen Schichten der Haut. Dabei findet er (A. GIROUD und H. BULLIARD) die Sulphydryle über die ganze Schleimschicht der Oberhaut verbreitet. In noch größerer Menge sind sie in der Höhe der körnigen Schicht vorhanden; in der Höhe der Hornschicht sind sie aber verschwunden. Diesem Verschwinden der Sulphydryle geht also die Entwicklung des Hornstoffes parallel; man kann hieraus mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß bei der Keratinisierung das noch in der Schleimschicht und der körnigen Schicht vorhandene Glutathion bzw. SH-Eiweiß zum Aufbau des Hornstoffes Verwendung finden. Bei der Epithelisierung von Wundflächen ist aber die Keratinisierung von größter Bedeutung, so daß neben der oben erwähnten Stimulation der Zellteilung auch über die Keratinisierung eine günstige Beeinflussung der Wundheilung durch Cystein bzw. Cystin enthaltende Substanzen erfolgen kann.

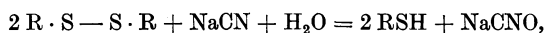
VI. Entgiftung.

Schon THUNBERG kommt bei der Untersuchung der Blausäurevergiftung zu der Auffassung, daß Stoffe, welche die Sulfhydrylgruppen der Gewebe angreifen, als Gifte wirken und daß andererseits die SH-Gruppen dadurch, daß sie mit den Giften in Reaktion treten und diese von anderen Gruppen ablenken, eine Entgiftung herbeiführen können.

Wie S. LANG (1, 2) und neuerdings SMITH und MALCOLM zeigen konnten, werden Blausäure und ihre Derivate im Organismus in Rhodanate umgewandelt und in dieser Form in den Harn abgegeben. *Die entstandenen Rhodanverbindungen sind viel weniger toxisch als die ursprünglichen Cyanverbindungen; man kann also diese Umwandlung als einen Entgiftungsvorgang ansprechen.* PASCHELES wies nach, daß schwefelhaltige Eiweißstoffe, besonders das Eiereiweiß, Cyankalium in Rhodankalium überführen können und kommt zu der Vermutung, daß im Organismus diese Umwandlung noch leichter erfolgen kann, so daß es verständlich wird, daß bei allmählicher Zufuhr von kleinen Blausäuredosen bei ausreichenden Zeitintervallen eine größere Menge Blausäure ohne Schaden aufgenommen werden kann.

Bei der Blausäurevergiftung kommt aber sicher noch ein anderer Entgiftungsmechanismus in Betracht. C. VOEGTLIN (2) stellte fest, daß nach intravenöser Zufuhr von Glutathion, Cystein oder Thioglykolsäure eine Entgiftung der Blausäure eintritt. Die Wirkung einer sonst tödlichen NaCN-Dosis bleibt aus, wenn das Verhältnis von Schwefel zu Cyannatrium 5:1 ist. Andere Stoffe ohne SH- bzw. SS-Gruppe, die er ebenfalls prüfte, sind auf die Vergiftung gänzlich ohne Einfluß.

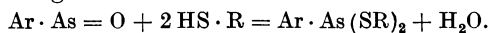
Cystin wird von NaCN reduziert, das sich dabei zu NaCNO oxydiert. Nach VOEGTLIN sind aber die Cyanate 32mal weniger giftig als die Cyanide. *Die Entgiftung kommt also durch Überführung der Cyanide in Cyanate nach folgendem Schema zustande:*



wobei an Stelle von $R \cdot S - S \cdot R$ oxydiertes Glutathion bzw. Cystin bzw. andere die SS-Gruppe enthaltenden Verbindungen zu setzen sind.

VOEGTLIN (1) gelang es auch nachzuweisen, daß bei der Arsenvergiftung die Sulfhydryle ebenfalls der Angriffspunkt der Vergiftung sind. Umgekehrt konnte er feststellen, daß SH-Substanzen wie Glutathion (reduzierte Form), Thioglykolsäure, Thiomilchsäure, Glycylcystein und Thiosalicylsäure der toxischen Dosis von Arsenverbindungen des Typs: $R - As = O$ entgegenwirken. Die Disulfidverbindungen sind weniger wirksam; Stoffe ohne SH- oder SS-Gruppe zeigen überhaupt keinen Effekt. Am wirksamsten ist das Glutathion selbst, ebenso ein molekulares Gemisch von Cystein und Glutaminsäure, wenn es durch die Magensonde verabreicht wird.

VOEGTLIN (2) kommt zu dem Schluß, *daß die SH-Gruppe des Glutathions der spezifische Arsenikreceptor des Säugetierprotoplasmas ist.* Er untersucht auch die quantitativen Verhältnisse bei dem Entgiftungsprozeß und findet, daß Ratten vor dem Tode durch eine sonst tödliche Dosis von Natriumarsenit oder Aminooxyphenylarsinoxyd geschützt werden, wenn sie vorher in solchen Mengen Glutathion injiziert erhalten, daß 10 Mol. Glutathion auf 1 Mol. der Arsenverbindung kommen. Die Entgiftung kommt durch die Bildung von Arsen-schwefelverbindungen, die viel weniger giftig sind als die ursprünglichen Arsenverbindungen nach folgendem Schema zustande:



Zur gleichen Auffassung der Arsenvergiftung bzw. Arsenentgiftung kommen auch A. COHEN, H. KING und W. I. STRONGEWAYS.

Weiter konnte VOEGTLIN (1) zeigen, daß auch Kupfer- und Goldsalze mit SH-Verbindungen reagieren. Er kommt zu der Auffassung, *daß die Toxizität dieser Metalle auf einer Störung des Glutathiongleichgewichtes beruht*. In der Tat konnte er durch gleichzeitige Glutathioninjektion mit der minimal tödlichen Dosis von Natriumcupritartrat bei der Ratte den letalen Ausgang verhindern. Auch BERSIN glaubt, daß die bekannte oligodynamische Wirkung der Metalle auf einer Störung des SH-SS-Systems der Zellen beruht.

LABES und FREISBURGER vermuten, daß die Giftwirkung des Alloxans ebenfalls auf die Reaktion mit den Sulfhydrylgruppen der Zellen zurückzuführen ist und vergleichen die Alloxanvergiftung mit der von arseniger Säure und von Chinonen und anderen Wasserstoffacceptoren. Bei der Alloxanvergiftung tritt eine Capillarlähmung im Darmgebiet ein. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß die auch von Veronal hervorgerufene Capillarlähmung ihre Ursache in ähnlichen Reaktionen hat. *Ganz allgemein kann man sagen, daß alle SH-Gruppen oxydierende oder mit ihnen reagierende Stoffe eine Giftwirkung entfalten und daß umgekehrt Sulfhydrylsubstanzen bei solchen Stoffen eine Entgiftung herbeiführen können*.

Häufig ist bei Vergiftungen eine Abnahme des Glutathions festzustellen, aus der hervorgeht, daß beim Entgiftungsprozeß Glutathion verbraucht wird. So findet WAELSCH bei der Avertinnarkose und bei der Vergiftung durch Phenyl-essigsäure eine Verminderung des Glutathions. Andererseits beobachtet er bei Zuführung von Cystin und anderen schwefelhaltigen Substanzen eine Entgiftung, die in der Abkürzung der Narkosedauer zum Ausdruck kommt. W. GERSHOLOWITZ und W. CAMPBELL stellen fest, daß bei der Chloroformvergiftung ebenfalls ein starker Verlust an Glutathion in Leber, Niere und Herzmuskel stattfindet.

Es gibt jedoch auch Intoxikationen (R. A. CRESPI GHERZI, P. DELORE und T. GALLET), bei denen eine Veränderung des Glutathiongehaltes nicht ersichtlich ist.

Das Glutathion wird aber nicht immer wie in den oben erwähnten Fällen als ganzes Molekül an der Entgiftung teilnehmen; es ist vielmehr häufig nur eine seiner Komponenten, hauptsächlich das Cystin, an dem Entgiftungsmechanismus beteiligt.

Es ist schon lange bekannt, daß der Organismus zur Entgiftung die sog. Entgiftungspaarung vornehmen kann, bei der die toxische Substanz mit einer anderen gekuppelt und dadurch in eine Verbindung übergeführt wird, die durch die Nieren ausgeschieden werden kann. Nach I. SCHÜLLER ist der wesentliche Effekt bei der Entgiftungspaarung die veränderte Löslichkeit der gepaarten Verbindungen, die eine andere Verteilung der Giftsubstanzen im Organismus zur Folge hat. Die sich paarenden Substanzen sind z. B. lipoidlöslich, während die gepaarten Verbindungen lipoidunlöslich sind und dadurch leichter aus den Geweben entfernt und vom Organismus ausgeschieden werden können. Als Partner bei diesen Entgiftungspaarungen verwendet der Organismus hauptsächlich Schwefelsäure, Glykuronsäure, Cystein, Glykokoll und in einigen Fällen auch Glutaminsäure. Mitunter werden die Giftsubstanzen oder die gepaarten Produkte noch acetyliert. Es ist bemerkenswert, daß alle Komponenten des Glutathions als Entgiftungspaarlinge vom Organismus verwendet werden können.

Von besonderer Bedeutung ist aber die Entgiftungspaarung zu den Ätherschwefelsäuren, da sie vom Organismus wohl am häufigsten vorgenommen wird. Wieweit hieran das Cystin beteiligt ist, soll im folgenden behandelt werden.

Cystin wird bei peroraler Verabreichung als Sulfat (KUNKEL und E. ABDERHALDEN und F. SAMUELI), als Ätherschwefelsäure (T. SATO) und als Neutralschwefel (E. ABDERHALDEN und F. SAMUELI) im Harn ausgeschieden. Ein anderer Teil wird vom Organismus bei der Bildung seiner Proteine, des Glutathions (L. MELON) und der anderen Schwefelverbindungen der Gewebe verwendet. Weiterhin wird aus ihm das Taurin (G. v. BERGMANN) gebildet, das mit der Galle als Taurocholsäure ausgeschieden wird. Es tritt also einerseits eine Oxydation ein, wobei die Oxydationsprodukte verschiedener Oxydationsstufen zum Teil wieder ausgeschieden werden, andererseits wird das Cystein vom Organismus zum Aufbau von Zellbestandteilen benutzt. Sowohl bei der Oxydation als auch bei der Resorption des Cystins ist das Cystein als Zwischenprodukt (H. FLURIN) anzunehmen. Bei parenteraler Verabreichung (C. H. L. WOLFF und PH. A. SHAFFER) verändern sich die Verhältnisse nicht wesentlich, nur ist die Oxydation (C. P. CHERWIN, A. R. ROSE und A. WEBER) etwas weniger als bei peroraler.

T. SATO konnte nun beobachten, daß bei einem Tier, das mit Phenol vergiftet wurde, nach Darreichung von Cystin eine gesteigerte Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren eintrat, daß also das Cystin nach der im intermediären Stoffwechsel erfolgten Oxydation zur Entgiftungspaarung verwendet worden ist. I. SHIPLE, MULDOON und SHERVIN (1, 2) stellten fest, daß beim mit Phenol vergifteten Schwein bei gleichzeitiger Verfütterung von Cystin die Ätherschwefelsäureausscheidung vermehrt und die Entgiftung der Phenolsubstanzen zum Teil durch Ausnutzung des von außen zugeführten Cystins erfolgte. H. RHODE findet nach Verabreichung von Phenol und gleichzeitiger Verfütterung von Cystin 33% des Phenols als Ätherschwefelsäure wieder ausgeschieden und nach HELE wird Guajakol bei gleichzeitiger Verfütterung von Cystin vom Hunde ebenfalls als Ätherschwefelsäure in den Harn abgegeben. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die im intermediären Stoffwechsel entstehenden Oxydationsprodukte des Cystins bei der Entgiftungspaarung verwendet werden, so daß bei gleichzeitiger Zuführung von Cystin eine Entgiftung leichter zustande kommt.

Ein anderer Teil von Giften, wie die Halogenbenzole, werden außer über die Ätherschwefelsäuren aber auch als direkte Kupplungsprodukte des Cysteins, nämlich als Halogenphenylmercaptursäuren, ausgeschieden. Schon BAUMANN (1) konnte feststellen, daß nach Verfütterung von Brombenzol beim Hunde die Bromphenylmercaptursäure entsteht und aus dem Harn gewonnen werden kann. Auf demselben Wege werden auch die Chlor- und Jodphenylmercaptursäuren gebildet. KAPFFHAMMER konnte zeigen, daß die Bildung der Mercaptursäure bei Hunden, die sich im Eiweißminimum befinden, nicht stattfindet; dagegen erfolgt eine solche, wenn gleichzeitig mit der Verfütterung von Brombenzol Cystin subcutan injiziert wird. Nach Versuchen von MULDOON, SHIPLE und SHERWIN bei mit Brombenzol vergifteten Hunden wurde bei einer Nahrung aus Kohlehydraten und Fett unter Zulage von Schwefel in verschiedener Form nur dann die Mercaptursäure gebildet, wenn Cystin verfüttert worden war. *Es ist also, damit eine Entgiftungspaarung zur Mercaptursäure stattfindet, notwendig, dem Organismus peroral oder parenteral Cystin zuzuführen; Schwefel in irgendeiner anderen Form kann vom Organismus dazu nicht verwendet werden.*

Bei den oben erwähnten Entgiftungen findet eine direkte Reaktion des Glutathions oder, wie bei den Entgiftungspaarungen, seiner Komponenten z. B. des Cystins, mit den Giften statt, wobei Glutathion bzw. Cystin verbraucht werden. Es ist aber noch als weitere Entgiftungsmöglichkeit eine indirekte Teilnahme des Glutathions am Entgiftungsmechanismus anzunehmen. Durch die katalytischen Eigenschaften des Glutathions kommt eine Steigerung der Stoffwechselvorgänge und dadurch eine

allgemeine Aktivierung der Zelle zustande. Die Toxine, insbesondere die nach einer Infektion gebildeten, können dann bei gesteigertem Stoffumsatz rascher abgebaut und ausgeschieden werden. Wenn auch über diesen Entgiftungsmechanismus heute noch wenig bekannt ist, so dürfte er doch bei den Entgiftungen im Organismus die wichtigste Rolle spielen. Im Anschluß an die geschilderten Vorgänge bei der Oxydation und Reduktion, beim Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel sowie bei der Entgiftung sei auf die früheren, sehr interessanten Arbeiten von WEICHARDT über die Protoplasmaaktivierung und unspezifische Immunität hingewiesen, die in diesem Zusammenhange an Bedeutung gewinnen.

VII. Pathologische Zustände.

Außer bei den oben erwähnten Intoxikationen ist eine Abnahme des Glutathions auch noch bei einer Reihe anderer pathologischer Zustände beobachtet worden. So wurde eine Verminderung des Glutathiongehaltes im Blute von *Zuckerkranken* von VARELA, CAMPANACCI und KITAMURA u. a. gefunden. KITAMURA stellt auch bei *Beri-Beri* einen niedrigeren Glutathiongehalt des Blutes fest. Bei der B-Avitaminose von Tauben und Ratten wird von RANDOIN und FABRE (1, 2) und von COLLAZO und C. PI-SUNER BAYO ein herabgesetzter Glutathiongehalt in der Leber und in den Muskeln nachgewiesen. Bierhefeautolysat vermag die Krankheit wieder zu heilen. VARELA beobachtet bei *Icterus* eine Abnahme des Glutathions im Blut; GABBE (1) und ebenso BACH finden eine solche bei der *Anämie*. GABBE beobachtete auch bei *Sepsis* auffallend niedrige Glutathionwerte im Blut. ABDERHALDEN (2) wies nach, daß im Gegensatz zur normalen Linse des Auges, die eine positive Npr. gibt, beim *Star* keine Npr. mehr vorhanden ist. Y. SHOJI findet ebenfalls, daß beim *Star* die Npr. der Linse in dem Maße verloren geht, wie sich die Trübung ausbildet. Bei alimentärer Dystrophie [E. ABDERHALDEN (3)] ist nur noch eine schwache Npr. der Gewebe, insbesondere der Leber und Muskeln vorhanden. Endlich finden LABBÉ und NEPREUX im Blute bei Gicht, Fettleibigkeit und Cirrhose Glutathionwerte, die weit unterhalb der Norm liegen.

Bemerkenswert ist noch die Feststellung von VOEGTLIN, daß im Alter die Gesamtmenge an Glutathion abnimmt. In diesem Zusammenhang sei noch die interessante Beobachtung von LEVADITI erwähnt, wonach die Heilwirkung des Wismuts gegen *Syphilis* durch die Gegenwart von glutathionreichen Organextrakten, hauptsächlich Nebennierenextrakt, erheblich verstärkt wird. Von Interesse ist auch der Befund von FLEMMING, nach dem antianämische Substanzen zur Behandlung der perniziösen Anämie, wie Leber, Leber- und Magenschleimhautextrakte, Glutathion (vorwiegend in der SS-Form) enthalten.

VIII. Therapeutische Verwertbarkeit.

Schon von alters her wird der elementare Schwefel in Form von Bädern, Trinkkuren und Salbe als Heilmittel verwendet.

In neuerer Zeit ist zu diesen Anwendungsarten noch die parenterale Verabreichung des elementaren Schwefels hinzugekommen, die in Deutschland besonders durch MEYER-BISCH eingeführt worden ist.

Über das Schicksal des elementaren Schwefels im tierischen Organismus und seine Wirkungsweise geben vor allem die Untersuchungen von HEFFTER (1, 2) Aufschluß.

HEFFTER hat nachgewiesen, daß die Darmschleimhaut den per os verabreichten Schwefel zu Schwefelwasserstoff zu reduzieren vermag und daß es dieser Schwefelwasserstoff ist, der die Peristaltik des Darmes anregt und dadurch die abführende Wirkung verursacht. Auch der injizierte Schwefel erleidet in den Geweben die schon von DE REY-PAILHADE festgestellte Reduktion zu Schwefelwasserstoff. In vivo wird parenteral zugeführter Schwefel zu Schwefelwasserstoff reduziert und als solcher in der Respirationsluft der Versuchstiere nachgewiesen. Später konnten BASCH und vor allem MONCORPS (1, 2) feststellen, daß auch der in Salben inkorporierte Schwefel zu Schwefelwasserstoff reduziert, erst als solcher von der Haut resorbiert wird und in die Blutbahn gelangt.

Es steht also fest, daß der elementare Schwefel im Organismus zum Schwefelwasserstoff reduziert wird; diesem kommen dann die Eigenschaften einer Sulphydrylverbindung zu. Als solche kann er also auf die Oxydoreduktionsprozesse, auf den Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel, auf die Zellteilung und in einigen Fällen auch auf die Entgiftung (BEARN) einen Einfluß haben. Daß tatsächlich eine Steigerung des Stoffumsatzes nach Verabreichung von Schwefel erfolgt, geht aus den klinischen Beobachtungen von MEYER-BISCH, SIMONSON und RICHTER u. a. hervor. Die therapeutische Verwendung des elementaren Schwefels basiert also auf seiner in den Geweben zur Geltung kommenden Sulphydrylwirkung.

Es ist demzufolge verständlich, daß seine Anwendung bei den oben erwähnten pathologischen Zuständen indiziert ist. Gerade die Gelenkerkrankungen [W. HEUBNER und R. MEYER-BISCH (1)] und auch andere Erkrankungen auf infektiöser Grundlage haben häufig Stoffwechselstörungen als Ursache, in deren Gefolge dann eine Schlacken- und Toxinbildung (J. DANIEL und M. P. BUZEN) auftritt, die erst durch die Wirksamkeit eines Katalysators wieder beseitigt wird.

Dem elementaren Schwefel kommt aber nicht nur ein therapeutischer Effekt zu, sondern gerade durch die Umwandlung in Schwefelwasserstoff kann er auch Vergiftungen herbeiführen. Schon die Versuchstiere von HEFFTER sind bei den Versuchen nach Injektionen von elementarem Schwefel unter Erscheinungen einer Schwefelwasserstoffvergiftung eingegangen.

Nach HEUBNER „beginnen bei 1 mg Schwefelwasserstoff im Liter (0,007%) resorptive, vornehmlich zentralnervöse Symptome rasch und stark hervorzutreten; genau wie bei Blausäure macht sich zunächst eine mächtige Steigerung der Atmung bemerkbar, die bald in Lähmung übergeht. Die Steigerung wird von den Lungen her ausgelöst, denn sie verschwindet bei Vagusdurchschneidung, die Lähmung ist zentral. Krämpfe, Speichelfluß, Bradykardie sind weitere Begleitsymptome der Vergiftung“.

Es ist mithin ersichtlich, daß eine parenterale Verabreichung von elementarem Schwefel nicht ganz ungefährlich ist, was ja auch die klinischen Erfahrungen bei der Schwefelinjektion gezeigt haben. Vor allem ist eine genaue Dosierung außerordentlich erschwert, da die Umwandlung in Schwefelwasserstoff in erster Linie von den Geweben, dann aber auch von der Teilchengröße (M. MESSINI) des elementaren Schwefels abhängig ist und bei größerer Schwefelwasserstoffbildung unter Umständen zu lokalen Reizungen führen kann. Die therapeutische Verwendung des elementaren Schwefels ist also durch die Bildung von Schwefelwasserstoff, auf der andererseits sein therapeutischer Effekt beruht, beeinträchtigt. Da weder elementarer Schwefel noch andere schwefelhaltige Substanzen völlig an die Stelle des Cystins treten können, erleidet diese Form der Schwefeltherapie eine weitere Einschränkung.

Nicht einmal das Taurin, das ein unmittelbares Stoffwechselprodukt des Cystins ist, kann das Cystin bzw. Cystein ersetzen, wie aus den Arbeiten von MITCHELL hervorgeht.

G. T. LEWIS und H. B. LEWIS zeigten bei Wachstumsversuchen an jungen Ratten, daß der Organismus nicht in der Lage ist, aus elementarem Schwefel Cystin zu synthetisieren. Der elementare Schwefel wirkte vielmehr bei wachsenden jungen Ratten geradezu toxisch. WESTERMAN und ROSE konnten bei Fütterungsversuchen an Ratten nachweisen, daß Cystin in der Ernährung nicht durch die Dithioglykolsäure oder β -Dithiomilchsäure ersetzt werden kann, obgleich diese Verbindungen dem Cystin ziemlich ähnlich zusammengesetzt sind. Dithioglykolsäure wirkt sogar schädlich. Trotzdem werden diese Substanzen, wie auch der Schwefelwasserstoff, vom Organismus vollständig oxydativ abgebaut und können so wenigstens teilweise im Schwefelstoffwechsel verwendet werden. Auch die Sulfhydrylverbindungen der oben erwähnten Dithiosäuren werden wie die Dithioglykolsäuren und Dithiodipropionsäuren nach HILL und LEWIS (1) und WESTERMAN und ROSE, sowohl peroral als auch subcutan zugeführt, vom Organismus oxydiert und als Sulfat im Harn ausgeschieden. Aber auch diese Verbindungen können bei der Ernährung das Cystin nicht ersetzen. Thiophenol und Thiokresol [R. M. HILL und H. B. LEWIS (2)] können im Gegensatz zu den oben erwähnten Verbindungen vom Organismus nicht oxydativ abgebaut werden. Beide Verbindungen sind giftig.

Die meisten SH-Verbindungen sind also infolge ihrer großen Giftigkeit und durch ihre Unfähigkeit, das Cystin völlig ersetzen zu können, therapeutisch wertlos. Die weniger toxisch wirkenden Thioverbindungen haben den Nachteil, daß sie ziemlich rasch oxydativ abgebaut werden und dadurch ihre SH- bzw. SS-Wirkung viel schneller verloren geht als bei dem höher molekularen Glutathion.

Das einzige Präparat, das bisher in seiner Konstitution dem Glutathion und den Sulfhydrylproteinen sehr nahekommt, ist das Detoxin¹.

Im Detoxin ist wie im Glutathion und den Schwefelproteinen das Cystin über die Peptidbindung mit anderen Aminosäuren verknüpft, unter denen sich auch die übrigen Komponenten des Glutathions — Glykokoll und Glutaminsäure — befinden. Es ist ebenfalls hochmolekular und damit gegenüber dem Abbau im Organismus widerstandsfähiger.

Das Detoxin wird im Organismus in die SH-Form übergeführt und kann dann dem Glutathion analoge Wirkung entfalten. Es vermag also eine Aktivierung der wichtigsten Stoffwechselprozesse in den Geweben zu bewerkstelligen und dadurch eine allgemeine Aktivierung und Leistungssteigerung der Zellen herbeizuführen.

Eine Belebung der Stoffwechselprozesse in den Geweben führt bei vielen pathologischen Zuständen dazu, den Organismus schädigende und hemmende Schlacken und Toxine abzubauen und zu entfernen. Daß sich in solchen Fällen das Detoxin als ein brauchbarer Katalysator bewährt, zeigen eine Reihe von klinischen Befunden. So berichten BURKARDT über günstige Ergebnisse bei chronischer, TREIBMANN (1, 2, 3) bei chronischer und akuter Polyarthrit, ENGLÄNDER und FRIEDLÄNDER bei Ischias und Infektarthritis, BETTMANN bei versteifender Wirbelsäulenerkrankung mit infektiöser Ätiologie, HAVERS bei Angina und Polyarthrit, SASS und SEGALL bei chronischem Ekzem.

Daß aber dem Detoxin auch die für das Glutathion charakteristische direkte Entgiftungswirkung zukommt, zeigten die pharmakologischen Prüfungen. JENA konnte im Tierversuch feststellen, daß es letale Dosen von Cyankali, Strychnin, Nicotin, Phosphor, Phenol, Adrenalin, Digitoxin, Histamin zu entgiften vermag, ebenso KEESER, der die Entgiftung von Blausäure, Nicotin, Phosphor und auch Methylenblau durch Detoxin nachwies.

¹ Hersteller: Johann A. Wülfing, Berlin SW 68.

BUSCHKE und seine Mitarbeiter konnten im Tierversuch die Entgiftung von Arsenpräparaten durch Detoxin beobachten, die auch durch die klinische Prüfung bei Salvarsanexanthenen und bei Salvarsanintoleranz bestätigt worden ist. Auch W. MILBRADT erwähnt es als ein Mittel, das die Salvarsantoleranz erhöht. *Detoxin verhält sich also bei der Arsenvergiftung wie Glutathion.*

Detoxin entfaltet aber auch eine direkte entgiftende Wirkung gegen Toxine, die sich bei Sepsis oder nach einer Infektion gebildet haben. Durch die Steigerung des Stoffwechsels können die Toxine rascher abgebaut und ausgeschieden werden. Man muß aber bei der Entgiftung des Organismus durch Detoxin auch daran denken, daß das Präparat die bei Infektionen mobilisierten Abwehrfermente aktiviert, wodurch eine gesteigerte Wirkung der natürlichen Abwehrkräfte zustande kommen kann. So berichtet COHN über eine Heilung der Staphylokokkensepsis durch Detoxin. FINK und BREUER finden bei verschiedenen infektiösen Erkrankungen wie Scarlatina, Diphtherie, Anginen, Erysipel und Septitiden, MARTIN bei chronischer Furunkulose eine eindeutige Wirkung des Präparates. Sehr interessant ist die Feststellung von HONEKAMP, nach der es gelingt, mit Detoxin den Morphinismus erfolgreich zu bekämpfen.

Der glutathionanalogen Konstitution entsprechend kann Detoxin die Zellvermehrung beeinflussen, die Zellteilung stimulieren und dadurch eine raschere Epithelproliferation und Wundheilung herbeiführen. Es enthält aber auch die Bausteine der Keratinsubstanz. *So werden also bei der Detoxintherapie die zur Bildung des Hornstoffes notwendigen Bestandteile dem Organismus zugeführt und infolgedessen eine raschere Keratinisierung hervorgerufen.* Über gute Erfahrungen mit Detoxin in Salbenform berichten APFELSTEDT bei Lupus, Cancroid, Pemphigus vulgaris, Ulcus cruris und bei trophischem Ulcus, GUMPERT bei Ekzem, akuten Dermatitiden, Pruritus senilis, Neurodermitis, Ulcera, Psoriasis und Urticaria. SALINGER erreichte mit Detoxinsalbe Heilung bei Ulcus und nässendem Ekzem.

Dem Detoxin kommt auch eine allgemein leistungssteigernde Wirkung zu, wie aus den Untersuchungen von WEICHARDT hervorgeht. Beim erschöpften Froschherzen bewirken noch sehr verdünnte Detoxinlösungen eine deutliche Mehrleistung. Die Herztätigkeit konnte durch Detoxin so stark wieder angeregt werden, daß die Hubhöhen den normalen Stand nicht nur erreichten, sondern sogar übertrafen.

Das Detoxin entfaltet also durch die SH- bzw. SS-Gruppe im Molekül seine nachhaltige und umfassende Wirkung. Durch seine „physiologische Wirkungsweise“ unterscheidet sich das Detoxin vom elementaren Schwefel und anderen Schwefelverbindungen.

Zusammenfassung.

Sulphydrylsubstanzen wie Glutathion und die Sulphydrylproteine sind in der Natur weit verbreitet und kommen in allen Zellen vor. Sie beeinflussen alle elementaren und lebenswichtigen Stoffwechselvorgänge dadurch, daß sie die Oxydationsreduktionsprozesse, den Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel zu aktivieren vermögen.

Die Zellteilung kann sowohl durch die SH- als auch die SS-Gruppe stimuliert werden.

Glutathion und die Sulphydrylproteine werden zur Bildung des Hornstoffes bei der Keratinisierung verbraucht.

Die Sulfhydrylsubstanzen der Gewebe sind der Angriffspunkt von verschiedenen Giften, umgekehrt kann eine Entgiftung durch die Sulfhydrylsubstanzen herbeigeführt werden.

Dem anorganischen Schwefel kommt infolge der Reduktion zu Schwefelwasserstoff durch die Gewebe ebenfalls eine Sulfhydrylwirkung zu. Durch diese Bildung von Schwefelwasserstoff können Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden.

Das einzige Präparat, das eine dem Glutathion analoge Wirkung entfalten kann, ist bisher das Detoxin.

Literatur.

- ABDERHALDEN, E. (1): Untersuchungen über die alkoholische Gärung mittels Hefezellen unter verschiedenen Bedingungen. *Fermentforsch.* **6**, 149 (1922).
 — (2): Beitrag zur Kenntnis der Bedeutung des Cystins und des Cysteins für den Zellstoffwechsel. *Arch. néerl. Physiol.* **7**, 234 (1922).
 — (3): Ernährungsversuche mit künstlich dargestellten organischen Nahrungsstoffen und ferner mit aus zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffen gewonnenen Bausteinen mit und ohne Zusatz von Nutraminen. *Arch. f. Physiol.* **195**, 199.
 — u. W. GEIDEL: *Fermentforsch.* **13**, 97 (1931).
 — u. F. SAMUELI: *Hoppe-Seylers Z.* **46**, 187 (1905).
 — u. E. WERTHEIMER (1): Studien über Autoxydation. Versuche mit Cystein und Geweben. *Pflügers Arch.* **197**, 131 (1922).
 — — (2): Weitere Studien der Autoxydation. *Arch. f. Physiol.* **199**, 336 (1923).
 — — (3): Weitere Studien über Autoxydation. *Pflügers Arch.* **200**, 649 (1923).
 APFELSTEDT, W.: Moderne Schwefelsalibtherapie. *Ärztl. Rdsch.* **1931**, 297.
 ARNOLD: Über den Cysteingehalt der tierischen Organe. *Hoppe-Seylers Z.* **70**, 314 (1910).
 BACH, E. u. E. KOROASSY: Über den Katalase- und Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. *Klin. Wschr.* **1931**, 2312.
 BACH, EMMERICH u. ERNST BACH: Untersuchungen über Katalasewirkung und Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen. *Biochem. Z.* **236**, 174 (1931).
 BALLS, A. K.: Der Aktivator der Katalase. *J. amer. chem. Soc.* **54**, 2133 (1932).
 BARRENSCHEEN, H. K. u. H. BENESCHOWSKY: Die Rolle der Sulfhydrylverbindungen im Kohlehydratabbau. *Biochem. Z.* **255**, 453 (1932).
 BASCH: *Arch. f. exper. Path.* **111**, 126 (1926).
 BAUMANN, E. (1): *Hoppe-Seylers Z.* **8**, 190 (1884); *Jaffés Ber.* **12**, 1093 (1879).
 — (2): Über Cystin und Cystein. *Hoppe-Seylers Z.* **8**, 199 (1884).
 — u. C. REUSSE: *Hoppe-Seylers Z.* **5**, 309 (1881).
 — u. P. SCHMITZ: *Hoppe-Seylers Z.* **20**, 586 (1895).
 BEARN, F. A.: Die entgiftende Wirkung von Schwefelwässern. *Arch. med. Hydrol.* **10**, 84 (1932).
 BENEDIKT, S. R., B. NEWTON and I. A. BEHRE: *J. of biol. Chem.* **67**, 267 (1926).
 BERGMANN, G. v.: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **4**, 192 (1903).
 BERSIN, TH.: Ein Versuch zur Erklärung der oligodynamischen Wirkung der Metalle. *Biochem. Z.* **245**, 466 (1932).
 BETTMANN, E.: Die orthopädische und medikamentöse (Detoxin) Behandlung der versteifenden Wirbelsäulenerkrankung. *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 1347.
 BINET, L. u. L. MAGROU: Schwefel und Wachstum. *C. r. Acad. Sci. Paris* **193**, 115 (1931).
 BLANCHETIÈRE, A. u. LÉON BINET (1): Über den Gehalt verschiedener Organe des Hundes an Glutathion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 494 (1926).
 — — (2): Gehalt an reduziertem Glutathion bei einigen Drüsen des Hundes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 621 (1926).
 — — (3): Der Gehalt an reduziertem Glutathion in verschiedenen Muskelarten des Kaninchens. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 1098 (1926).
 — — (4): Glutathion-Synthese in den Nebennieren. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 56 (1929).

- BLANCHETIÈRE, A., LÉON BINET u. L. MELON (1): Über die Beziehung zwischen Kontraktion und Gehalt an reduziertem Glutathion des Muskels. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 535 (1927).
- — — (2): Einfluß der Pankreasekstirpation auf den Gehalt an reduziertem Glutathion in den Geweben des Hundes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 623 (1927).
- — — (3): *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1049 (1927).
- u. L. MELON: Über das Vorkommen von Glutathion im Tierreich. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1231 (1927).
- BLUM, L.: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **5**, 1 (1904).
- BREUER, L.: Erfahrungen mit Detoxin bei Infektionskrankheiten. *Wien. med. Wschr.* **1933**, Nr 18.
- BÜRGI, E.: Die Pharmakologie des Schwefels. *Klin. Wschr.* **1928**, 1346.
- BUFFA: *J. Physiol. et Path. gén.* **6**, 645 (1904).
- BUMM, E. u. H. APPEL: Über die Wirkung von Glutathion auf die PASTEURSche Reaktion. *Hoppe-Seylers Z.* **210**, 79 (1932).
- BURKARDT, A. J.: Zur neueren Rheumatherapie; Kombinationstherapie von Schwefel und Jod. *Münc. med. Wschr.* **1932**, 417.
- BUSCHKE, A., A. JOSEPH u. L. BERMANN: Entgiftungsversuche mit Detoxin und ihre therapeutische Verwertbarkeit. *Münc. med. Wschr.* **1928**, 297.
- CAMPANACCI, D.: Kohlehydratstoffwechsel und lösliche Schwefelverbindungen in den Erythrocyten und Geweben. *Klin. Wschr.* **1930**, 1212.
- CHATON, E. A., LWOFF u. L. RABKINE: Auftreten der SH-Gruppe vor der Teilung bei Foettingeriden (Ciliaten). *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 626 (1931).
- CHERWIN, C. P., A. R. ROSE u. A. WEBER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 234; *Ber. Physiol.* **26**, 361, 2675 (Schwefelstoffwechsel).
- COHEN, A., H. KING u. W. STRONGWAYS: Trypanocide Wirkung und chemische Konstitution. *Arythioarsenite*. *J. chem. Soc. Lond.* **1931**, 3043.
- COHN, B.: Staphylokokkensepsis. *Med. Klin.* **1931**, 243.
- COLLAZO, J. A. u. C. PI-SUNER BAYO: Über die Wirkung der B-Vitamine und des Insulins auf die Kohlehydratstoffwechselstörungen bei Mangel an B-Vitaminen. *Biochem. Z.* **238**, 335—350 (1931).
- CREMER, W. (1): Notiz über die Reduktion von Hämin durch Cystein. *Biochem. Z.* **192**, 426 (1928).
- (2): Über eine Kohlenoxydverbindung des Ferrocysteins und ihre Spaltung durch Licht. *Biochem. Z.* **194**, 231 (1928).
- CRESPI GHERZI, R. A.: Schwankungen des Gehaltes an reduziertem Glutathion bei einigen toxischen und infektiösen Prozessen. *Anales Asoc. quim. Argentins* **19**, 173 (1931).
- DANIEL, I. u. M. P. BUZEN: Die Wirkung der Schwefelwässer. *Med. Klin.* **5**, 168 (1932).
- DELORE, P.: Untersuchungen über den Glutathiongehalt tierischer Gewebe im Verlaufe von Tuberkulose und verschiedenen Intoxikationen. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **9**, 1070 (1927).
- DIXON, M.: Die Wirkung von Kohlenoxyd auf die Autoxydation von Sulfhydrylverbindungen. *Biochemic. J.* **22**, 902 (1928).
- u. N. U. MELDRUM: Ein kristallines Tripeptid aus lebenden Zellen. *Nature* **124**, 512 (1929).
- u. J. H. QUASTEL: Eine neue Art von Reduktions-Oxydationssystem. Cystein und Glutathion. *J. chem. Soc. Lond.* **123**, 2943 (1923).
- u. H. E. TUNNICLIFFE (1): Die Oxydation von reduziertem Glutathion und anderen Sulfhydrylverbindungen. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **94**, 266 (1923).
- — (2): Über die Reduktionskraft von Glutathion und Cystein. *Biochemic. J.* **21**, 844 (1927).
- ENGLÄNDER, A.: Die komplexe Reiztherapie der Gewebe mit Detoxin. *Gyógyászat (ung.)* **1929**, 717.
- FABRE, R. u. H. SIMONNET: Beiträge zum Studium des Oxydations-Reduktionsvermögens der Gewebe. *J. Pharmacie* **12**, 193; *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **12**, 779, 800 (1930).
- FINK, M.: Klinische Erfahrungen mit Detoxin bei infektiösen Erkrankungen. *Fortschr. Med.* **1930**, 1033.

- FISHER, EARL K.: Oxydations-Reduktionspotentiale gewisser Sulfhydrylverbindungen. *J. of biol. Chem.* **89**, 753 (1930).
- FLEMMING, R.: Der Glutathiongehalt antianämischer Substanzen, die bei der Behandlung der perniziösen Anämie benutzt werden. *Biochemic. J.* **26**, 461 (1932).
- FLURIN, H.: Der Schwefelstoffwechsel. *Progrès méd.* **54**, 1706/13 (1926); *Ber. Physiol.* **39**, 519—520.
- FÖLDES, E.: Über die Wirkung des Schwefels auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **60**, 571—582.
- FRIEDLÄNDER: Detoxin zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen. *Fortschr. Med.* **1929**, 343.
- FRIEDMANN, E.: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **3**, 45 (1903).
- GÄBBE, E. (1): Über Vorkommen und Bedeutung löslicher Schwefelverbindungen in den Blutkörperchen. *Klin. Wschr.* **1929**, 2077.
- (2): Über den Glutathiongehalt der Organe, insbesondere der Muskeln. *Klin. Wschr.* **1930**, 169.
- GALLET, T.: Beitrag zum Studium der Veränderungen des Gehaltes an Glutathion im Blut und in den Geweben unter einigen chemotherapeutischen Beeinflussungen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 688 (1931).
- GERSHOLOWITZ, W. u. W. CAMPBELL: Der Glutathiongehalt der Organe und die Wirkung von Glukosebehandlung bei experimenteller Chloroformvergiftung. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **41**, 377 (1931).
- GERWE, E. G.: Untersuchungen über die spontane Oxydation des Cysteins. *J. of biol. Chem.* **92**, 399 (1931).
- GHOSH, J. C.: Untersuchungen über das Redox Cystin-Cystein. *J. Ind. chem. Soc.* **9**, 53 (1932).
- GIROUD: Protoplasma und Glutathion. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 376 (1928).
- GIROUD, A.: Substanzen mit der Sulfhydrylgruppe im Protoplasma. *Protoplasma (Berl.)* **12**, 23 (1931).
- u. H. BULLIARD (1): Glutathion und Keratin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 500 (1928).
- — (2): Über Substanzen mit Sulfhydrylfunktion in den Geweben. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **13**, 138, 141 (1931).
- GOLA: Lo Solfo e i suoi compositionell economia delle piante. *Malpighia* **16**, 368 (1903).
- GOLDWATER, K. B.: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Glutathiongehalt und Sauerstoffverbrauch normaler und regenerierender Planarien. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 1031 (1930).
- GRASSMANN, W.: Über die enzymatische Spaltung des Glutathions. *Z. physiol. Chem.* **189**, 112 (1930).
- H. DYCKERHOFF u. O. v. SCHOENEBECK: Über natürliche Aktivatoren und Hemmkörper proteolytischer Enzyme. *Hoppe-Seylers Z.* **186**, 183 (1930).
- O. v. SCHOENEBECK u. H. EIBELER: Über die Aktivierung tierischer und pflanzlicher Proteasen durch Glutathion. *Hoppe-Seylers Z.* **194**, 124 (1931).
- GUMPERT, M.: Ein Hauteiweißderivat bei Hauterkrankungen. *Dermat. Wschr.* **1931**, 724.
- HAMMETT, F. S. (1): Der chemische Hauptreiz für das Wachstum durch Vermehrung der Zellzahl. *Protoplasma (Berl.)* **7**, 297.
- (2): Das natürliche chemische Gleichgewicht, das das Wachstum durch Zellteilung reguliert. *Protoplasma (Berl.)* **11**, 382 (1930).
- (3): Das Wachstum embryonaler mariner Formen bei Anwesenheit der Sulfhydryl- und Sulfoxydgruppe. *Protoplasma (Berl.)* **15**, 59 (1932).
- (4): Der Einfluß der Sulfhydryl- und Sulfoxydgruppe auf das differenzierte Wachstum bei der Regeneration der Schere des Einsiedlerkrebses. *Protoplasma (Berl.)* **16**, 253 (1932).
- (5): Die Wirkung von Radium auf Glutathion und seine biologische Bedeutung. *Protoplasma (Berl.)* **15**, 422 (1932).
- u. S. P. REIMANN: Zellwachstum durch die Sulfhydrylgruppe bei Säugetieren. *J. f. exper. Med.* **50**, 445 (1929).
- HANDOVSKY, H. (1): Über die Verwertung der Kohlehydrate im Säugetierorganismus. *Klin. Wschr.* **6**, 2464 (1927).
- (2): Über das Glutathion als Vermittler von Stoffwechsel und Tätigkeit. *Klin. Wschr.* **1930**, 937.

- HARRISON, D. C. (1): Die katalytische Wirkung von Eisen- und Kupferspuren auf die anaerobe Oxydation von Sulfhydrylverbindungen. *Biochemic. J.* **21**, 335 (1927).
 — (2) Die autokatalytische Oxydation von Sulfhydrylverbindungen. *Biochemic. J.* **21**, 1404 (1927).
 — u. J. H. QUASTEL: Das Reduktionspotential von Cystein. *Biochemic. J.* **22**, 683 (1928).
 HAVERS: Unspezifische Therapie bei chronischer Angina und Polyarthrit. *Med. Welt* **1931**, Nr 27.
 HEFFTER, A. (1): Beiträge zur Pharmakologie des Schwefels. *Arch. f. exper. Path.* **51**, 175 (1904).
 — (2): Die reduzierenden Bestandteile der Zelle. *Chem. Zbl.* **1907** II, 822.
 — u. M. HAUSMANN: Über die Wirkung des Schwefels auf Eiweißkörper. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **5**, 213 (1904).
 HEINEMANN, O.: Beobachtungen der Schwefeltherapie des Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **28**, 1043 (1931).
 HELE, TH. S.: Studien über den Schwefelstoffwechsel des Hundes. I. Die Synthese von Äther-Schwefelsäuren. *Biochemic. J.* **18**, 110.
 HEUBNER, W.: Chemie und Pharmakologie des Schwefels. *Z. Bäderkde* **1926/27**, 16.
 — u. R. MEYER-BISCH (1): Über Sulfat- und Ester-Schwefelsäuren in normalen und pathologischen Körperflüssigkeiten. *Biochem. Z.* **122**, 120 (1921).
 — — (2): Über den Einfluß von Schwefelinjektionen auf den Gelenknorpel. *Biochem. Z.* **122**, 128 (1921).
 HILL, R. M. u. H. B. LEWIS (1): Der Schwefelstoffwechsel. VII. Die Oxydation einiger dem Cystin verwandter Schwefelverbindungen im tierischen Organismus. *J. of biol. Chem.* **59**, 527—567.
 — — (2): Der Schwefelstoffwechsel. VIII. Das Verhalten von Thiophenol und Thio-kresol im tierischen Organismus. *J. of biol. Chem.* **59**, 569—575.
 HOLDEN, F.: *Biochemic. J.* **19**, 194 (1925).
 HONEKAMP: Schmerzlose Morphiumentziehung durch Giftbindung. *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1932**, Nr 13.
 HOPKINS, FR. G. (1): Über einen selbstoxydierbaren Bestandteil der Zelle. *Biochemic. J.* **15**, 286 (1921).
 — (2): Glutathion, eine Nachprüfung. *J. of biol. Chem.* **84**, 269 (1929).
 — (3): Ein krystallines Tripeptid aus lebenden Zellen. *Chem. Zbl.* **1930** I, 2432.
 — u. M. DIXON: Über Glutathion. Ein thermostabiles Oxydationsreduktionssystem. *J. of biol. Chem.* **54**, 527 (1922).
 — u. K. A. C. ELLIOTT: Die Beziehung von Glutathion zur Zellatmung mit besonderer Berücksichtigung von Lebergewebe. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **109** (1931).
 HUNTER, E. u. B. A. EAGLES (1): Nichtweißartige, schwefelhaltende Stoffe im Blut: Sympektothion. *J. of biol. Chem.* **72**, 123 (1927).
 — — (2): Glutathion, eine kritische Studie. *J. Chem.* **72**, 147 (1927).
 JENA, E.: Über die chemische Schutzwirkung der Haut. *Erg. Hyg.* **9**, 564 (1928).
 JOHNSON, J. M. u. C. VOEGTLIN (1): Über die Darstellung und Eigenschaften des reinen Glutathions. *J. of biol. Chem.* **75**, 703 (1927).
 — — (2): Arsenderivate des Cysteins. *J. of biol. Chem.* **89**, 27 (1930).
 JOYET-LAVERGNE, PH. (1): Über die Beziehungen zwischen den Kernen, Chondriomen und dem Glutathion. *Chem. Zbl.* **1**, 2946 (1928).
 — (2): Glutathion und Chondriom. *Protoplasma (Berl.)* **6**, 84 (1932).
 — (3): Über die Beziehungen zwischen Glutathion und dem intracellulären Oxydoreduktionspotential. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 140—142.
 KAPFFHAMMER, J.: Über Bildung von Mercaptursäuren im Eiweißminimum. *Hoppe-Seylers Z.* **116**, 302 (1921).
 KEESER, E.: Über Entgiftungsmöglichkeiten im Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **122**, 82 (1927).
 KENDALL, E. C., B. F. MCKENZIE u. H. L. MASON (1): Eine Untersuchung des Glutathions: Seine Darstellung in krystallinischer Form und seine Identifizierung. *J. of biol. Chem.* **84**, 657 (1929).
 — — — (2): Die Strukturbestimmung des Glutathions. *J. of biol. Chem.* **87**, 55 (1930).
 — — — (3): Die Struktur des Glutathions. *J. of biol. Chem.* **88**, 409 (1930).

- KENDALL, E. C. u. D. F. LOEWEN (1): Die Reduktionskraft von Cystein. *Biochemic. J.* **22**, 649 (1928).
- — (2): Die Oxydationsreduktionspotentiale von Cystein und Cystin. *Biochemic. J.* **22**, 669 (1928).
- KITAMURA, K.: Studien über Glutathion. I. Über Glutathion im Blute. *Mitt. med. Akad. Kioto* **3**, 153—166 (1929).
- KÖSTER, O.: Detoxin zur Behandlung der septischen Allgemeininfektion. *Zbl. Gynäk.* **1931**, 1850.
- KON, ST. u. C. FUNK: Über die Beziehung zwischen der chemischen Struktur und Wirkung auf Blutzucker. *Chem. Zelle* **13**, 39.
- KOYASAKO, T.: Über die Wirkung des Schwefels auf den Kohlehydratstoffwechsel. *Fol. endocrin. jap.* **7**, 2 (1931).
- KREBS, H. A.: Über die Wirkung von Kohleoxyd und Blausäure auf Hämatakatalysen. *Biochem. Z.* **204**, 322 (1929).
- KROESSEN, J.: Unspezifische Behandlung septischer Erkrankungen mit Detoxin. *Zbl. Chir.* **1933**, 315.
- KÜHNNAU, J.: Über den Mechanismus der Verknüpfung von Fett- und Kohlehydratabbau in der Leber. *Biochem. Z.* **243**, 14 (1931).
- KUNKEL: *Arch. f. Physiol.* **14**, 344 (1877).
- LABBÉ, M. u. F. NEPREUX: Die Sulfhydrylverbindungen des menschlichen Blutes im normalen und in pathologischen Zuständen. *C. r. Acad. Sci. Paris* **192**, 1061.
- LABES, R. u. H. FREISBURGER: Das Alloxan als Oxydationsmittel für Thiolgruppen als Capillargift und als Krampfgift. *Arch. f. exper. Path.* **156**, 226 (1930).
- LACLAU, N. C. u. A. D. MARENZI: Reduktionsvermögen der Gewebe nach Zufuhr einer cystinarmen Diät. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 1287 (1930).
- LANG, S. (1): Über die Umwandlung des Acetonitrils und seiner Homologen im Tierkörper. *Arch. f. exper. Path.* **34**, 247 (1894).
- (2): Studien über Entgiftungstherapie. I. Über Entgiftung der Blausäure. *Arch. f. exper. Path.* **34**, 247 (1894).
- LEOPOLD, H. S.: Zur Frage der Sepsis-Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 1949.
- LEVADITI, C. u. A. HOWARD: Aktivierung der Heilwirkungen des Wismuts gegenüber Syphilis unter dem Einfluß glutathionreicher Gewebe. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 469—471.
- LEWIS, G. T. u. H. B. LEWIS: Der Schwefelstoffwechsel. *J. of biol. Chem.* **74**, 515—523 (1927).
- LITARCZEK, H. AUBERT, I. COSMOLOSCO u. B. NESTORESCO: Über einen Gewebefaktor (Glutathion), der die Sauerstoffspannung des venösen Blutes beim normalen und durch Aderlaß anämisch gewordenen Kaninchen beeinflusst. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 110 (1931).
- LOHMANN, K.: Beitrag zur enzymatischen Umwandlung von synthetischem Methylglyoxal in Milchsäure. *Biochem. Z.* **254**, 332 (1932).
- LUND, E. J.: Der ungleiche Einfluß der Sauerstoffkonzentration auf die Oxydationsgeschwindigkeit an Orten von verschiedenem elektrischem Potential und Glutathiongehalt. *Protoplasma (Berl.)* **13**, 236 (1931).
- MARENZI, A. D. u. N. C. LACLAU (1): Sauerstoffverbrauch der Gewebe von Ratten, die einer cystinarmen Diät unterworfen werden. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 419 (1930).
- — (2): Sauerstoffverbrauch von Rattengewebe bei Cystinmangel in der Kost. *An. Farmacia Bioquimica* **1**, 41 (1930).
- MATHEWS, A. P. u. S. WALKER: *J. of biol. Chem.* **6**, 21 (1909).
- MARTIN, W.: Erfolgreiche Behandlung der Furunkulose mit Detoxin. *Dermat. Wschr.* **1930**, 1408.
- MATSUMORI, T. u. M. OKUDA: Über den Glutathiongehalt des Muskels bzw. der anderen Organe und Gewebe, besonders beim Kaninchen. *J. of biol. Chem.* **11**, 407 (1930).
- MELON, L.: Einfluß einer cystinreichen Ernährung auf den Glutathiongehalt der Gewebe. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 1166.
- MESSINI, M.: Dispersitätsgrad und pharmakologische Wirkung des kolloidalen Schwefels. *Arch. f. exper. Path.* **127**, 366—382.
- MEYER-BISCH: Über die Behandlung chronisch deformierender Gelenkerkrankungen mit Schwefel. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 516.

- MEYER-BISCH, R. u. E. BASCH: Über das Schicksal parenteral verabreichten Schwefels und seinen Einfluß auf den Stoffwechsel. *Biochem. Z.* **18**, 39 (1921).
- MEYERHOFF, C.: Über ein neues autoxydables System der Zelle. (Die Rolle der Sulfhydrylgruppe als Sauerstoffüberträger.) *Pflügers Arch.* **199**, 531.
- MICHAELIS, L. u. E. S. G. BARRON (1): Oxydationsreduktionssysteme von biologischer Bedeutung. Durch freie Metalle induzierte reduzierende Wirkung von Cystein. *J. of biol. Chem.* **81**, 29.
- — (2): Oxydationsreduktionssysteme von biologischer Bedeutung. *J. of biol. Chem.* **83**, 191 (1929).
- — u. L. B. FLEXNER: Der Mechanismus des Cysteinopotentials an der Quecksilber-elektrode. *J. of biol. Chem.* **81**, 743.
- u. L. B. FLEXNER (1): Das Reduktionspotential des Cysteins. *Naturwiss.* **16**, 688.
- — (2): Das Reduktionspotential von Cystein. *J. of biol. Chem.* **79**, 689 (1928).
- MILBRADT, W.: Pharmakologische Untersuchungen über die Herabsetzung und Steigerung der Salvarsantoxizität. *Arch. f. exper. Path.* **160**, 489—526 (1931).
- MITCHELL, H. H.: Cystein und Taurin als Ersatz für Cystin bei der Ernährung. *J. Nutrit.* **4**, 95—104 (1931).
- MONCORPS, C. (1): Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten. III. Untersuchungen über die Resorption und Pharmakodynamik des salbeninkorporierten elementaren Schwefels. *Arch. f. exper. Path.* **141**, 67—86.
- (2): Untersuchungen über die Pharmakologie und Pharmakodynamik von Salben und salbeninkorporierten Medikamenten. IV. Über die Beeinflussung des Schwefelhaushalts beim Menschen nach Schwefelsalbenanwendung. *Arch. f. exper. Path.* **141**, 87—104.
- MULDOON, J. A., G. J. SHIPLE u. C. F. SHERWIN: Synthese von Aminosäuren im Tierorganismus. Über die Synthese von Cystin im Körper des Hundes. *J. of biol. Chem.* **59**, 675—681.
- NEUBERG, C. u. M. SANDBERG: Über Stimulatoren der alkoholischen Zuckerspaltung. *Biochem. Z.* **126**, 153 (1921).
- NICOLET, B. H.: Die Struktur des Glutathion. *Chem. Zbl.* **1930 II**, 747.
- OKUDA, M.: Über die Menge des Cysteins in lebenden Gewebsproteinen und seine biologische Bedeutung. *Proc. Ing. Acad. Tokyo* **5**, 246 (1929).
- PASCHELES, W.: Versuche über die Umwandlung der Cyanbindungen im Tierkörper. *Arch. f. exper. Path.* **34**, 281 (1894).
- PIRIE, N. W. (1): Die Darstellung des Glutathions aus Hefe und Leber. *Biochemic. J.* **24**, 51 (1930).
- (2): Die Oxydation von SH-Verbindungen durch H_2O_2 . *Biochemic. J.* **25**, 1565 (1931).
- PRINGSHEIM, H. u. H. BORCHARDT (1): Über Glutathion als Komplement der Amylasen. *Biochem. Z.* **250**, 169 (1932).
- — (2): *Biochem. Z.* **259**, 134 (1933).
- u. H. HUPFER (1): Über Glutathion als Aktivator der fermentativen Stärkever-zuckerung. *Biochem. Z.* **238**, 476 (1931).
- — — (2): Über die Bedeutung des Glutathions für den Stoffwechsel. *Naturwiss.* **20**, 64 (1932).
- RANDOIN, L. u. R. FABRE (1): Glutathion und Avitaminose bei der Taube. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **9**, 1027—1069 (1927).
- — (2): Vergleichende Untersuchungen über den Gehalt an Sulfhydrylverbindungen in der gestreiften Muskulatur, in der Leber und im Blut der normalen Ratte, der unter-ernährten Ratte und der Ratte mit B-Avitaminose. *C. r. Acad. Sci. Paris* **192**, 815—818 (1931).
- RAPKINE, L.: Über die chemischen Vorgänge im Verlauf der Zellteilung. *Ann. Physiol. Physicochemie* **7**, 382 (1932).
- REIMANN, S. P.: Epithelproliferation bei Ratten und Mäusen durch Sulfhydryl. *Proto-plasma (Berl.)* **10**, 82 (1930).
- u. F. S. HAMMETT: Zellwachstum durch die SH-Gruppe beim Menschen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 20.
- REY-PAILHADE, DE: Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid. *C. r. Acad. Sci. Paris* **106**, 1683 (1888).

- RHODE, H.: Die Ausscheidung von Ester-Schwefelsäure beim Kaninchen nach Verfütterung von Phenol, Bromphenol und Brombenzol. *Hoppe-Seylers Z.* **124**, 15 (1922).
- ROSENTHAL, M. u. C. VOEGTLIN: Biologische und chemische Versuche über die Beziehung zwischen Arsenik und krystallisiertem Glutathion. *J. of Pharmacol.* **39**, 347 (1930).
- SAASS, C.: Umstimmungstherapie des chronischen Ekzems. *Münch. med. Wschr.* **1931**, 534.
- SAKUMA, S.: Über die sog. Autoxydation des Cysteins. *Biochem. Z.* **142**, 68 (1923).
- SALINGER: Die Behandlung von Beinleiden mit aromatischen Polypeptiden. *Bl. Beinheilk.* **1930**, 22.
- SATO, T.: *Hoppe-Seylers Z.* **63**, 378 (1910).
- SCHÖBERL, A. (1): Zur Kenntnis der Oxydation von SH-Verbindungen mit H₂O₂. *Hoppe-Seylers Z.* **209**, 231 (1932).
- (2): Cystein und Glutathion als Antikatalysatoren bei Oxydationen mit molekularem Sauerstoff. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **64**, 546 (1931).
- (3): Über die Teilnahme von Glutathion bei Oxydationsvorgängen. *Verh. physik.-med. Ges. Würzburg* **56**, 57 (1931).
- SCHÜLLER, J.: Über die Entgiftungspaarungen im Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **106**, 265 (1925).
- SEGALL, J.: Heilung eines chronischen, nässenden Ekzems nach Pemphigus vulg. durch Detoxin. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 1962.
- SHIPLE, G., J. A. MULDOON u. C. P. SHERWIN (1): Die Bildung von Äther-Schwefelsäuren. *J. of biol. Chem.* **60**, 59; *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 145 (1923).
- — — (2): Zur Bildung von Äther-Schwefelsäure. *Ber. Physiol.* **25**, 325.
- SHOJI, Y.: Cystein der Linse. *Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi (jap.)* **20**, 843; *Ber. Physiol.* **40**, 636.
- SIMONSON, E. u. FR. RICHTER: Zur Pharmakologie des Energiumsatzes beim Menschen. I. Die Wirkung chronischer Schwefelvergiftung auf den Energieumsatz. *Arch. f. exper. Path.* **116**, 272 (1926).
- SLUITER, E.: *Biochemic. J.* **24**, 549 (1930).
- SMITH, R. G. u. R. L. MALCOLM: Urinschwefel und Thiocyanatausscheidung bei der Cyanidvergiftung. *J. of Pharmacol.* **40**, 457 (1930).
- SPIRO, P.: *Du Bois-Reymonds Arch. Suppl.* **50** (1880).
- STERNAD, F.: Unsere Erfahrungen mit Detoxin bei schweren septischen Erkrankungen. *Wien. med. Wschr.* **1932**, Nr 40.
- THOMPSON, J. W. u. C. VOEGTLIN: Glutathiongehalt normaler Tiere. *J. of biol. Chem.* **70**, 793—800 (1926).
- THUNBERG, T.: Die biologische Bedeutung der Sulfhydrylgruppe. *Erg. Physiol.* **1911**, 328.
- TISCHITZ: Praktische Erfahrungen mit einem neuen Entgiftungs- und Umstimmungsmittel. *Wien. med. Wschr.* **1932**, Nr 32.
- TODA, SH.: Über Wasserstoffreaktivierung durch Eisen. *Biochem. Z.* **172**, 34.
- TREIBMANN, E. (1): Die Schwefelbehandlung des chronischen Gelenkrheumatismus mit Detoxin. *Med. Klin.* **1928**, 1873.
- (2): Weitere Ergebnisse der Schwefelbehandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus und anderen infektiösen Krankheiten mit Detoxin. *Fortschr. Med.* **1930**, 785.
- (3): Über Wirkungsmechanismus, Dosierung und Wirtschaftlichkeit des Detoxins. *Med. Klin.* **1933**, Nr 6.
- TSUKANO, M.: Die Reduktion von Cystin durch das biologische reduzierende System. *J. of Biochem.* **15**, 491 (1932).
- TUNNICLIFFE, H. E. (1): Vorkommen und quantitative Bestimmung von Glutathion in Geweben. *Biochemic. J.* **19**, 194 (1925).
- (2): Die Beziehung zwischen den Geweben und dem oxydierten Dipeptid. *Biochemic. J.* **19**, 198 (1926).
- (3): Die Beziehung zwischen den Geweben und dem oxydierten Dipeptid. *Biochemic. J.* **19**, 199.
- VARELA, K., E. APOLO u. A. VILAR: Das Glutathion im Blute bei pathologischen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1930**, 1029.
- VIVARIO, R. u. I. LECLOUX: Über die Glutathionbildung während des Wachstums. *Arch. internat. Physiol.* **32**, 1—14 (1930).

- VOEGTLIN, C.: Der Einfluß des Glutathions auf die Zellteilung bei *Amoeba proteus*. Publ. Health Rep. **45**, 3041—3063 (1930).
- H. A. DYER u. C. S. LEONARD (1): Der Mechanismus der Arsenwirkung auf das Protoplasma. U. S. Publ. Health Rep. **32**, 860 (1923).
- — — (2): Über die Spezifität des sog. Arsenikreceptors bei den höheren Tieren. J. of Pharmacol. **25**, 297—307.
- J. M. JOHNSON u. H. A. DYER (1): Die Wirkung von Kupfer und Gold auf das Protoplasma. Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **11**, 344—345.
- — — (2): Über die biologische Bedeutung des Cystins und Glutathions. I. Über den Wirkungsmechanismus des Cyanids. J. of Pharmacol. **27**, 467—483 (1926).
- WAELSCH, H.: Beiträge zur Entgiftung im tierischen Organismus. I. Über die Entgiftung des Avertins. Arch. f. exper. Path. **156**, 356 (1930).
- u. E. WEINBERGER: Beiträge zur Entgiftung im tierischen Organismus. II. Glutathionspiegel im Blut und Vergiftung. Arch. f. exper. Path. **156**, 370 (1930).
- WALDSCHMIDT-LEITZ, E. u. A. PURR: Zur Spezifität tierischer Proteasen. Hoppe-Seylers Z. **198**, 260 (1931).
- — u. A. K. BALLS: Über den natürlichen Aktivator der katheptischen Enzyme. Naturwiss. **18**, 644.
- A. SCHÄFFER u. W. KOCHOTALY: Über die Bedeutung des Glutathions für den Stoffwechsel. Naturwiss. **19**, 964 (1931).
- WALKER, E.: Über die Sulfhydrylreaktion der Haut. Biochemic. J. **19**, 1085 (1925).
- WEICHARDT, W.: Fortschritte auf dem Gebiete der unspezifischen Therapie. Münch. med. Wschr. **1927**, 490.
- WESTERMANN, B. D. u. W. C. ROSE (1): Die Verwertbarkeit von Disulfidsäuren als Ersatzstoffe bei cystinfreier Ernährung. J. biol. Chem. **75**, 533—541 (1927).
- — (2): Die Oxydation von Disulfidsäuren im tierischen Organismus. J. of biol. Chem. **79**, 423—428 (1928).
- WILLIAMS, J. W. u. E. M. DRISSEN: Oxydationsreduktionspotentiale gewisser Sulfhydrylverbindungen. J. of biol. Chem. **87**, 41 (1930).
- WINTER, K. A., M. RAISS u. J. VALDECASAS: Studien über die Funktion der Nebennierenrinde. Nebennierenrinde und Glutathion. Endokrinol. **11**, 171 (1932).
- WOHLGEMUTH, J.: Hoppe-Seylers Z. **40**, 81 (1903/04).
- WOLFF, C. G. L. u. PH. A. SHAFFER: J. of biol. Chem. **4**, 439 (1908); Proc. amer. Soc. biol. Chem. **1**, 38 (1908).
- WURMSER, RENÉ: Vortrag im Kaiser Wilhelm-Institut Heidelberg. Z. angew. Chem. **1932**, 349.
- ZUNZ, E.: Über den Einfluß des Insulins auf den Gehalt des Blutes an reduziertem Glutathion. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 223 (1931).

V. État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis.

Par

C. LEVADITI-Paris.

(De l'Institut Pasteur.)

Index.

	page
Bismuthothérapie	299
I. Historique. Considérations générales	299
II. Les principaux dérivés bismuthiques en usage	301
a) Sels solubles	301
b) Dérivés insolubles	301
1° Composés bismuthiques organiques	301
2° Composés bismuthiques anorganiques	303
3° Bi-métallique	303
4° Les bismuths liposolubles	304
« Bivatol » (« Biliposol » américain)	305
III. Toxicité. Tolérance	306
IV. Nature des lésions qui accompagnent l'intoxication bismuthique. Pathogénie de cette intoxication	307
V. La résorption du bismuth et sa répartition dans les tissus	309
VI. Élimination du bismuth	312
VII. Action thérapeutique	314
VIII. Mécanisme d'action	318
IX. Accidents et incidents de la bismuthothérapie	322
Bismuthoprévention	324

Onze ans se sont écoulés depuis qu'en collaboration avec le chimiste SAZERAC¹ j'ai introduit le bismuth dans la thérapeutique de la syphilis, sur la base de recherches expérimentales et cliniques, complétées et élargies par mon regretté ami L. FOURNIER et son collaborateur GUÉNOT². Onze ans, au cours desquels les chercheurs de tous les pays ont d'abord confirmé nos premiers essais, ensuite perfectionné la bismuthothérapie, enfin adopté le bismuth pour le traitement de la syphilis à toutes ses périodes. Le nombre de travaux concernant la question est considérable. Rien que pour la période écoulée de 1922 à 1929, BOYER³ a cité 1916 publications. Moi-même, j'ai exposé en 1924 le problème de la thérapeutique bismuthique dans ma Monographie: *Le bismuth dans le traitement de la Syphilis*⁴, monographie que LOMHOLT⁵ a continuée et élargie dans son

¹ SAZERAC et LEVADITI: C. r. Acad. Sci. Paris 172, 139 (1921).

² FOURNIER et GUÉNOT: Ann. Pasteur 36, 14 (1922).

³ BOYER: Ann. Mal. vénér. 24, 481 (1929).

⁴ LEVADITI: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris: Masson & Cie. 1924.

⁵ LOMHOLT: Quecksilber und Bismuth. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 18. 1928.

ouvrage: « *Quecksilber und Bismuth* ». Actuellement, on ne lit que rarement des notes ou mémoires ayant trait à la bismuthothérapie. Le sujet est devenu classique, et comme toujours en pareil cas, les syphiligraphes utilisent largement le bismuth, mais on n'en parle presque plus. Pourquoi le ferait-on, puisque les praticiens sont d'accord sur l'efficacité du médicament, et que la plupart des problèmes théoriques se rapportant à la bismuthothérapie ont été étudiés dans leurs moindres détails.

Il n'en est pas de même de ce que j'ai appelé là « *Bismuthoprévention* », cas particulier de la *Métalloprévention* de la syphilis, c'est à-dire la prophylaxie de la syphilis par des injections de dérivés bismuthiques insolubles ou oléosolubles. Ainsi que nous le verrons plus loin, le bismuth, administré par voie intramusculaire, confère à l'homme et à l'animal en état réfractaire anti-syphilitique d'une durée souvent considérable et d'une efficacité indiscutable. Il s'agit d'une méthode qui, si elle était appliquée d'une manière rationnelle, surtout chez les prostituées, ferait sinon disparaître totalement, du moins diminuer considérablement la morbidité de la syphilis sur la surface du globe. Or, malgré la richesse des documents que j'ai eu soin de fournir dans ce domaine (v. page 325), il est regrettable de constater que, contrairement à ce qui s'est passé pour la bismuthothérapie, la prophylaxie de la syphilis par des injections bismuthiques laisse indifférents la plupart des spécialistes. Tant il est vrai que l'adage « *prévenir vaut mieux que guérir* » n'est pas adopté par tous ceux qui ont la responsabilité de la santé publique.

A la demande de M. le Professeur WEICHARDT, j'ai assumé avec plaisir la charge de résumer pour les « *Ergebnisse* » l'état actuel de la bismuthothérapie et de la bismuthoprévention. A part l'excellent travail de LOMHOLT, déjà cité, la littérature allemande n'est pas riche en monographies concernant l'utilisation du bismuth dans le traitement de la syphilis. Pour ma part, je n'en connais qu'une seule: *Die Wismutbehandlung der Syphilis*, due à KURT HEYMANN¹, auteur qui a consacré d'importants travaux à l'utilisation du STOVARSOL² comme principe spirochéticide préventif et curatif. Aussi m'a-t-il semblé utile de consacrer à nouveau quelques pages à la bismuthothérapie, dans un recueil publié en Allemagne, pays qui a contribué, pour une très large part, au succès pratique du nouvel agent antisiphilitique.

Il n'est pas dans mon intention de reprendre la question *ab ovo*, ni d'insister plus qu'il ne faut sur le côté clinique du problème. Je me placerai surtout du point de vue théorique, afin de mieux me conformer à l'esprit des « *Ergebnisse* » et aux désirs exprimés par M. le Prof. WEICHARDT.

Après avoir dit quelques mots *d'historique*, je considérerai les diverses préparations bismuthiques utilisées actuellement, la toxicité du métal, les réactions qu'il provoque dans l'organisme, son mode d'absorption et d'élimination, son activité thérapeutique, le mécanisme de cette activité, les accidents et les incidents de la bismuthothérapie. Je terminerai par la bismuthoprévention de la syphilis.

¹ HEYMANN, KURT: *Die Wismutbehandlung der Syphilis*. Berlin: Hans Pusch, 1925.

² HEYMANN, KURT: *Chimiothérapie par voie buccale avec l'arsenic*. Paris: Baillière et fils, 1928.

Bismuthothérapie.

I. Historique. Considérations générales.

MASUCCI¹ fut le premier à penser que le bismuth pouvait avoir quelque action dans la syphilis. Il conseilla, en 1889, le traitement des accidents secondaires et tertiaires du nez, du pharynx et du larynx, par le protoiodure de bismuth. Après lui, RAYNOLDS² utilisa le Bi dans la cure des suppurations chroniques d'origine spécifique. Mais c'est à BALZER³ que revient le mérite d'avoir entrepris les premiers essais expérimentaux, dans le but de trouver une base scientifique à la bismuthothérapie antisiphilitique. On sait comment, par suite d'une erreur d'interprétation, ses expériences de toxicité sur le chien, réalisées dans le Laboratoire de Dastre, le découragèrent et l'empêchèrent de passer de l'expérimentation à la clinique.

L'école d'EHRLICH ne fut pas plus heureuse. Précédés de cinq ans par UHLENHUTH⁴, EHRLICH et KARRER⁵ tentent d'associer l'arsenic au bismuth et à l'antimoine. Ils constatent que si le diamino-paraoxy-arséno-stibiobenzène est efficace dans la spirillose des poules (*Sp. gallinarum*), le composé bismuthique correspondant ne l'est pas. KOLLE, le successeur d'EHRLICH, et son collaborateur RITZ⁶ passent une seconde fois à côté de la question, lorsqu'ils proclament l'inefficacité curative de l'oxyde de Bi colloïdal dans la syphilis et la spirochétose spontanée du lapin (*Sp. cuniculi*, JACOBSTHAL).

La bismuthothérapie moderne est issue des recherches faites à l'Institut Pasteur par SAUTON et ROBERT⁷ et par moi-même, en collaboration avec SAZERAC⁸. Continuant les essais préliminaires de SAUTON⁹ sur le bacille tuberculeux, SAUTON et ROBERT démontrent, en 1916, que le bismuthotartrate sodicopotassique, sel bismuthique soluble préparé par COWLEY¹⁰ en 1913, offre des qualités préventives et curatives dans la spirillose des poules (*Sp. gallinarum*). Nous avons repris, en collaboration avec le chimiste SAZERAC, ces recherches, interrompues du fait de la guerre, et démontré :

- 1° que le sel de COWLEY était actif dans la syphilis expérimentale du lapin;
- 2° qu'il agissait curativement dans la syphilis humaine à la période primaire, secondaire et tertiaire;
- 3° que son action se traduisait non seulement par la disparition des tréponèmes et la rapide cicatrisation des accidents spécifiques, mais encore par la négativation des réactions sérologiques (WASSERMANN), antérieurement positives;
- 4° qu'il ne fallait pas songer à utiliser la voie intraveineuse, extrêmement dangereuse, mais administrer le médicament par la voie intramusculaire, autrement plus commode et plus sûre;

¹ MASUCCI: Rass. internaz. Mal. Naso, janv. 1889.

² RAYNOLDS: Amer. J. Pharmacy 58, Nr 12.

³ BALZER: C. r. Soc. Biol. Paris 41, 537 (1889); Paris méd. 12, 81 (1922).

⁴ UHLENHUTH: Arb. ksl. Gesdh.amt 27, H. 2, 231 (1908).

⁵ EHRLICH u. KARRER: Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 3569 (1913).

⁶ KOLLE u. RITZ: Dtsch. med. Wschr. 45, 481 (1919).

⁷ SAUTON et ROBERT: Ann. Inst. Pasteur (Jubilé METCHNIKOFF) 30, 265 (1916).

⁸ SAZERAC et LEVADITI: C. r. Acad. Sci. Paris 172, 1391 (1921); Ann. Pasteur 36, 1 (1922).

⁹ SAUTON: C. r. Soc. Biol. Paris 76, 66 (1914).

¹⁰ COWLEY: The Chemist and Druggist, Vol. 82, p. 212. 1913.

5° qu'il était recommandable de se servir d'un sel bismuthique insoluble, afin d'éviter les accidents douloureux et inflammatoires locaux, lesquels pouvaient rendre la méthode inutilisable en pratique;

6° que l'on ne devait pas transposer dans le domaine de la thérapeutique humaine, la posologie bismuthique établie par les expériences sur le lapin, au risque de mettre en péril la vie même du malade.

A ces premières données expérimentales et cliniques, il fallait une confirmation au lit du malade, sur un nombre infiniment plus considérable de syphilitiques, traités à toutes les phases de l'infection tréponémique. Cette confirmation fut bientôt fournie par L. FOURNIER et GUÉNOT¹, à l'Hôpital Cochin de Paris. Ainsi que je l'ai dit dans ma monographie suscitée, « L. FOURNIER avec une ténacité inlassable et un esprit d'observation d'une rare précision, entreprit l'étude de la bismuthothérapie et publia des mémoires auxquels il y a bien peu à ajouter à l'heure actuelle ». On lui doit les principales notions sur les caractères de l'activité thérapeutique du bismuth, le mode d'élimination du métal, la stomatite bismuthique, l'influence exercée sur la réaction sanguine, et, principalement, sur la posologie, qu'il fixa en créant des types de traitement adoptés depuis par tous les syphiligraphes l'ayant suivi dans la voie tracée par lui.

Une notion fondamentale se dégageait de ces recherches: c'est que la résorption du Bi, administré soit sous forme de sel insoluble, soit, comme l'ont démontré plus tard SAZERAC et LEVADITI², à l'état métallique en suspension fine, est particulièrement lente. Elle se prolonge bien au-delà de la dernière piqûre que comporte la cure bismuthique, d'où il résulte que « *le malade continue à se traiter alors que depuis longtemps le médecin a cessé tout traitement chez lui* » (LEVADITI³). C'est là une grande *supériorité* sur les arsénicaux quels qu'ils soient [606, Novarsénobenzol, *Silbersalvarsan*, dérivés arsiniques (*Stovarsol*, *Spirocid*, *Stovarsolan*, etc.)], lesquels, d'après les données analytiques de M. et Mme. TRÉFOUEL⁴, s'éliminent rapidement par l'émonctoire rénal.

Ainsi furent placées les premières pierres sur lesquelles s'édifia par la suite la bismuthothérapie de la syphilis. La méthode dut son succès universel aux avantages suivants:

1° *Activité thérapeutique au moins égale à celle des arsénobenzènes et des composés arsiniques pentavalents;*

2° *Action stérilisante profonde et souvent définitive;*

3° *Rareté des récidives et effet curatif là où les autres médicaments spécifiques échouent;*

4° *Influence favorable sur les réactions sanguines;*

5° *Toxicité faible ou nulle, si les doses sont adéquates;*

6° *Commodité d'emploi d'une médication à la portée de tous les médecins praticiens.*

¹ FOURNIER et GUÉNOT: Ann. Inst. Pasteur **36**, 14 (1922).

² SAZERAC et LEVADITI: C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 817 (1922).

³ LEVADITI: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Presse méd. **30**, No 59, 633 (1922).

⁴ M. et Mme TRÉFOUEL: Communication orale.

II. Les principaux dérivés bismuthiques en usage.

Les préparations bismuthiques utilisées en thérapeutique se divisent en quatre catégories :

- 1° Sels solubles ;
- 2° Dérivés insolubles ;
- 3° Bi-métallique en suspension fine ;
- 4° Composés oléosolubles.

a) Sels solubles.

Parmi ceux-ci, les *tartrobismuthates* sont les plus connus. Le Bi est substitué dans la molécule d'acide tartrique au H du groupe carboxyl ou du groupe hydroxyl, soit sous forme de Bi-métallique, soit à l'état de radical positif + (Bi = O) (LOMHOLT, loc. cit.). On en a décrit au moins sept variantes : le sel acide sodicopotassique de l'acide bismuthyltartrique (GRECO et MUSCHIETTI, 51 à 52% Bi), le même sel neutre (GRECO et MUSCHIETTI, 50 p. 100 Bi), le sel sodique de l'acide dibismutyltartrique, dibismutyltartrate de sodium (*Pallicid*, Giemsa), le tartrate basique de Bi¹ (PICON², 65 p. 100 Bi), le tetrabismutyltartrate de potassium (KOBBER, 75,8 p. 100 Bi). Ces composés solubles diffèrent les uns des autres par l'emplacement qu'occupe dans la molécule d'acide tartrique, le radical bismutyl (Bi = O) ou le Bi-métal. La plupart sont parfaitement solubles dans l'eau, cristallisés et leur utilisation se fait surtout par voie intramusculaire, les voies sous-cutanée et intraveineuse étant contre-indiquées : la première à cause de la douleur, la seconde par suite du choc et de la toxicité très élevée de Bi introduit dans la circulation sanguine.

Parmi ces composés bismuthiques hydrosolubles, deux méritent une attention particulière : le *bismuthothioglycollate* de Na et le *Pallicid*. Le premier a été étudié par AKAMATSU³, GRUHZIT et SULTZBERGER⁴, LYONS et PERKINS ; il correspond à la formule [Bi (SCH₂COONa)₃]. Le second est une poudre soluble dans l'eau, dont la formule est C₄H₂O₃Na Bi₃·2 H₂O, et dont la préparation est due à GIEMSA⁵. Ajoutons le « *Benzobismuth* » de GRENET et DROUIN⁶, dérivé sodico-bismuthique de l'acide dioxybenzoïque, utilisé par BIANQUIS⁷ et LORTAT-JACOB⁸.

b) Dérivés insolubles.

1° Composés bismuthiques organiques.

Trépol. Au début de nos essais, nous avons utilisé le tartrobismuthate sodicopotassique préparé par SAZERAC, suivant la méthode de COWLEY (loc. cit.). Ce sel soluble, injecté sous forme de solution aqueuse isotonique, étant mal supporté par suite des douleurs et des réactions inflammatoires qu'il occasionnait, nous avons modifié sa préparation. Au lieu de dissoudre dans les alcalis le

¹ Cf. au point de vue de la constitution chimique de ces dérivés : LOMHOLT, loc. cit.

² PICON : J. Pharmacie 5, 5 (1927).

³ AKAMATSU : Acta Scholae med. Kioto 1921—1922, 295.

⁴ GRUHZIT et SULTZBERGER : Amer. J. Syph. 2, 103 (1927).

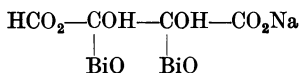
⁵ GIEMSA : Münch. med. Wschr. 69, 1452 (1922) ; Dermat. Wschr. 76, 523 (1923).

⁶ GRENET, DROUIN et RICHON : Bull. Acad. Méd. Paris 98, 658 (1922) ; C. r. Acad. Sci. Paris 174, 674 (1922).

⁷ BIANQUIS : Thèse de Paris 1922.

⁸ LORTAT-JACOB : II^e Congr. dermat. et syph. franç. Strasbourg, 27 juillet 1923, p. 647.

précipité formé pendant les premières manipulations chimiques, ce précipité a été d'abord lavé, puis, après dessiccation, suspendu dans l'huile d'olives purifiée. Sa teneur bismuthique est ainsi passée de 50 p. 100 à plus de 55 p. 100 (64 p. 100) et la préparation est devenue parfaitement supportable et presque indolore (*Trépol* indolore). La constitution initiale du « *Trépol* » correspondait à la formule:



Actuellement, sa composition a été changée, en ce sens qu'une certaine quantité d'oxyde de Bi a été ajoutée au sel primitif de COWLEY; sa teneur en métal correspond à 80 p. 100 Bi.

Iodobismuthates alcaloïdiques. L'utilisation thérapeutique des iodobismuthates alcaloïdiques est due à L. FOURNIER¹, qui, ayant chargé AUBBY des analyses bismuthiques des excréta des malades traités avec le *Trépol*, eut l'idée de se servir du précipité rouge qui se forme dans la réaction de LÉGER-AUBBY pour le traitement de la syphilis (cf. également EHLERS² et BARDET³). Le plus utilisé, parmi ces dérivés, est l'iodoquinat de Bi, ou « *Quinby* » contenant 26,1 p. 100 de Bi en suspension huileuse (0 g, 024 métal par cmc.).

Spirobismol, étudié par LÉVY et SELTER⁴, combinaison de bismuthyltartrate Sodico-potassique et de iodoquinat de Bi, en suspension dans l'huile. Teneur métallique = 30 %.

Bismogenol, préparé en Allemagne, fut appliqué à l'homme entre autre par DESELAERS⁵ et GRIMME⁶. Combinaison de bismuth et d'acide oxybenzoïque (58 à 59% métal).

Ajoutons que d'après nos premières investigations, faites en collaboration avec SAZERAC⁷, les composés suivants sont doués de propriétés thérapeutiques: *citrate de Bi ammoniacal*, *sous-gallate de Bi* (Cf. YERNAUX⁸ et NICOLAU, de Bucarest), *oxyiodogallate de bismuth*, de même que certains composés phénoliques, tels le *bismuthopyrogallol*.

Citons, enfin, une préparation intéressante, parce qu'elle réalise une action synergique du *Bi* et de l'*As*: le *Bistovol*, dont la synthèse a été effectuée par LEVADITI⁹.

Lorsqu'on met en présence, dans des conditions déterminées, le sel sodique de l'acide acétyloxaminophénylarsinique (*Stovarsol*) (27 pour 100 As) et le bismutho-tartrate sodico-potassique (30 p. 100 Bi), tous deux en solution aqueuse concentrée, il se forme un précipité blanc abondant. Ce précipité, lavé à plusieurs reprises et desséché à 56°, donne une poudre blanc jaunâtre, amorphe, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis caustiques. L'analyse chimique montre qu'il s'agit d'un corps nouveau, l'acétyl-oxyaminophénylarsinate basique de bismuth:

¹ FOURNIER, L. et GUÉNOT: J. Méd. et Chir. prat. 41, 513 (1922).

² EHLERS: Bruxelles méd. 1923, No 21, 521.

³ BARDET: Iodobismuthates alcaloïdiques. Thèse de Paris 1923.

⁴ LÉVY u. SELTER: Arch. Kinderheilk. 75, 241 (1925).

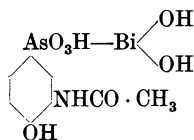
⁵ DESELAERS: Dermat. Wschr. 75, No 38, 949 (1922).

⁶ GRIMME: Fortsch. Med. 40, Nr 39, 585 (1922).

⁷ SAZERAC et LEVADITI: Ann. Inst. Pasteur 36, 1 (1922).

⁸ YERNAUX: Bruxelles méd. 3, 639 (1923).

⁹ LEVADITI: C. r. Acad. Sci. Paris 180, 1971 (1925).



contenant 41 p. 100 de Bi et 15 pour 100 d'As (quantités calculées: Bi = 40,2 pour 100; As = 14,5 pour 100).

Étant donnée la présence simultanée d'une forte proportion de bismuth et d'une assez grande quantité d'arsenic dans ce composé, nous avons pensé qu'il était intéressant d'en étudier les propriétés thérapeutiques dans la syphilis. Il résulte de nos recherches expérimentales et des applications cliniques de FOURNIER et SCHWARTZ¹, que le *Bistovol* est un excellent médicament anti-syphilitique en application intramusculaire.

Si le *Bistovol* utilise le dérivé arsénique (As pentavalent) comme complément arsenical, par contre le *Bismarsen*, préparé par RAIZISS et étudié par STOKES, CHAMBERS, HADDEN etc.², contient, en plus du Bi, un composé arsenoïque (As trivalent), l'*arsphénamine*. Il est également utilisé en injections intra-fessières et semble doué de propriétés curatives remarquables.

2° Composés bismuthiques anorganiques.

Parmi ces préparations, l'*hydroxyde de Bi (Muthanol)* est le plus utilisé en pratique. Il correspond à la formule:



contient 0 gr. 0068 Bi par cmc et s'emploie en suspension huileuse (FOURCADE³). Mentionnons également l'*iodure de Bi (Bi I₃)* (GREEN et MUSCHIETTI⁴), renfermant 35,4 p. 100 de métal, et l'*oxychlorure de Bi (BiOCl. H₂O) (Bisclorol)*, étudié par LOMHOLT (*loc. cit.*) et par GORDONOFF⁵.

3° Bi-métallique.

Nous nous sommes demandé, mon collaborateur SAZERAC et moi⁶, si le bismuth, en tant que corps simple, libre de toute association chimique, mais finement divisé et suspendu dans une solution isotonique de glycose, possédait un pouvoir antisiphilitique comparable aux dérivés déjà étudiés. Nos prévisions ont été confirmées soit par l'expérience sur l'animal (SAZERAC et LEVADITI, *loc. cit.*), soit par les essais cliniques (FOURNIER et GUÉNOT⁷), en sorte qu'actuellement le Bi-métallique est utilisé au lit du malade sous le nom de « *Néotrèpol* », contenant 96 p. 100 de métal.

¹ FOURNIER et SCHWARTZ: C. r. Acad. Sci. Paris 180, 1973 (1925).

² STOKES, MILLER and BEERMAN: Arch. of Dermat. 23, 624 (1931). — CHAMBERS and KOETTER: Arch. of Dermat. 25, 1065 (1932). — SHIVERS, T.: Arch. of Dermat. 22, 462 (1930). — HADDEN and WILSON: Amer. J. Syph. 15, 316 (1931).

³ FOURCADE: L'évolution médico-chirurgicale, mars 1922.

⁴ GREEN et MUSCHIETTI: Semana méd. 68, No 5, 84 (1921).

⁵ GORDONOFF: Arch. f. Dermat. 150, 280 (1926).

⁶ SAZERAC et LEVADITI: C. r. Soc. Biol. Paris 86, 817 (1922).

⁷ FOURNIER et GUÉNOT: C. r. Soc. Biol. Paris 86, 908 (1922).

Il importe de préciser que le bismuth se comporte comme le mercure, en ce qui concerne son activité thérapeutique à l'état d'élément pur. Parmi les corps agissant contre les spirochètes en général et le *Treponema pallidum* en particulier, corps dont nous avons précisé le mécanisme d'action en collaboration avec LONGINESCO¹, seuls le *Hg*, le *Bi*, le *Va* et le *Te* possèdent cette propriété.

J'ajouterai que le bismuth métallique à l'état de suspension fine, a été étudié, du point de vue de son rythme éliminatoire, par LEONARD², LACAPÈRE, RESTOUX et BUGEARD³, BIRO ISTVAN⁴ et DELRUE⁵.

4° Les bismuths liposolubles.

Jusqu'en 1924, le bismuth fut utilisé dans la thérapeutique antisypilitique soit sous forme de Bi-métallique, ou de dérivés insolubles mis en suspension huileuse ou glycosée, soit à l'état de composés solubles. De tous côtés, on a insisté sur les avantages et les inconvénients de ces diverses préparations bismuthiques. En 1925, plusieurs chercheurs allemands ont attiré l'attention sur l'efficacité et la parfaite tolérance d'une autre forme de bismuth: le *Bi-liposoluble*. A vrai dire, déjà en octobre 1924, j'ai étudié expérimentalement un composé bismuthique solubilisé dans l'huile (l'iodobismuthate de tricétylamine⁶ ou 338) préparé par M. GIRARD au Laboratoire de M. FOURNEAU, composé dont j'ai éprouvé les effets thérapeutiques, lesquels apparurent des plus remarquables. Pour des raisons particulières, nous avons abandonné ces essais, lorsque, de 1925 à 1927, parurent les travaux de MULZER⁷, PLAUT⁸, HEUCK⁹, DAHMEN¹⁰, JIRMAN¹¹, BAUER¹², LEWITT¹³, MÜLLER et KOHLENBERGER¹⁴ etc., ayant trait à l'étude expérimentale et thérapeutique de quelques dérivés bismuthiques liposolubles. Ces travaux étaient unanimes pour reconnaître la haute efficacité curative et la parfaite tolérance de ces dérivés.

Parmi ces préparations, l'*Embial* (camphocarbonate de Bi) fut le plus utilisé au début; il a été abandonné depuis, à cause des inconvénients révélés par son application pratique. Actuellement, à la suite de recherches expérimentales réalisées dans mon Laboratoire, et des essais cliniques des sypphiligraphes français L. FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ¹⁵ en tête, on donne la préférence au

¹ LEVADITI et LONGINESCO: C. r. Acad. Sci. Paris 185, 91 (1927).

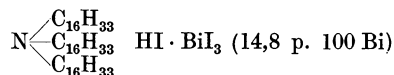
² LEONARD: J. of Pharmacol. 28, 89 (1926).

³ LACAPÈRE, RESTOUX et BUGEARD: Bull. Soc. franç. Dermat. 1924, 331.

⁴ BIRO ISTVAN: Magy. orv. Arch. 26, 235 (1925) (d'après LOMHOLT).

⁵ DELRUE: Arch. internat. Méd. expér. 3, 167 (1927).

⁶ Solubilisé dans l'oléate de méthyl:



⁷ MULZER: Dermat. Z. 45, 129 (1925).

⁸ PLAUT: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 42, 1786.

⁹ HEUCK: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 42, 1788.

¹⁰ DAHMEN: Münch. med. Wschr. 1925, Nr 37, 1548.

¹¹ JIRMAN: Čas.lék. česk. 1926, Nr 14, 565.

¹² BAUER: Wien. klin. Wschr. 1926, Nr 4, 104.

¹³ LEWITT: Med. Klin. 1916, Nr 3, 105.

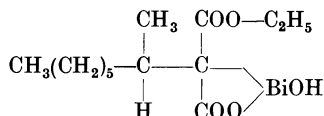
¹⁴ MÜLLER u. KOHLENBERGER: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 35, 1491.

¹⁵ FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ: Bull. Soc. franç. Dermat. 35, 602 (1928).

« *Bivatol* » (« *Biliposol* » américain)¹.

Ce composé liposoluble est le α -carboxéthyl- β -méthylnonoate basique de bismuth (0 g, 035 Bi p. cmc), dont voici la formule :

α -Carboxéthyl- β -méthyl-nonoate basique de Bi, préparé par M. GIRARD :



Nos recherches expérimentales², faites en collaboration avec SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN, ont montré que le *Bivatol* (*Biliposol*) n'agit pas seulement sur les accidents spécifiques visibles et sur les tréponèmes que ces accidents hébergent; il détermine également une stérilisation totale de l'organisme. Cette stérilisation est démontrée par l'absence de récurrence, par la persistance du MEINICKE négatif, malgré la cessation de tout traitement, et, enfin, par la non virulence des ganglions poplités, ce qui nous autorise à conclure que le *Bivatol* (*Biliposol*) constitue un trait d'union entre les sels bismuthiques solubles et les dérivés insolubles. Il se rapproche des premiers par la rapidité de sa résorption et de son activité tréponémicide; il se superpose aux seconds quant à la création d'un dépôt local, dont l'assimilation progressive et totale assure une action curative profonde et durable. De là l'intérêt qui se rattache à l'utilisation thérapeutique de cette forme de bismuth dans la syphilis à toutes les périodes de son évolution.

Ajoutons que nos expériences de *prévention* de la tréponémose expérimentale par des injections de Bi-liposoluble, confirment l'efficacité prophylactique de ce composé, à des doses de métal inférieures à celles qui réalisent le même effet avec les dérivés insolubles.

En résumé, le bismuths liposolubles, et en particulier le « *Bivatol-Biliposol* », offrent l'avantage de permettre un dosage parfait du médicament, attendu que le métal se trouve en état de solution dans l'huile, d'être convenablement tolérés par l'organisme, et d'agir rapidement, presque aussi promptement que les arsénobenzènes, tout en n'offrant pas les inconvénients, parfois graves, de ces derniers. Grâce à eux, il est possible de traiter la syphilis exclusivement par le bismuth; nous en avons la preuve dans les travaux documentés de SCHWARTZ³, de QUEYRAT⁴, de CLÉMENT SIMON et BRALEZ⁵, de M. PINARD⁶ etc., pour ne citer que les plus récents, travaux confirmatifs des premiers essais de L. FOURNIER et de ses collaborateurs⁷.

¹ Le *Bivatol* est connu aux États-Unis sous le nom de « *Biliposol* ».

² LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: Bull. Soc. franç. Dermat. 1928, No 7, 587; Ann. Inst. Pasteur 42, 1489 (1928).

³ SCHWARTZ: Presse méd. 1931, No 44, 809.

⁴ QUEYRAT: Bull. Soc. franç. Dermat. 1931, No 3, 458.

⁵ CLÉMENT SIMON et BRALEZ: Ann. de Dermat. 1930, No 1, 20.

⁶ PINARD, M.: Bull. Soc. franç. Dermat. 37, 966 (1930). D'après M. QUEYRAT, « dans la syphilis prise à la période pré-humorale, les résultats donnés par une bonne préparation de bismuth liposoluble sont au moins équivalents aux résultats obtenus avec les arsénobenzènes ». D'autre part M. PINARD affirme que « le bismuth peut suffire à lui seul pour le traitement d'une syphilis jeune et est capable de mener à la guérison comme le 914 ».

⁷ FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ: Bull. Soc. franç. Dermat. 35, 602 (1928).

*Le bismuths oléosolubles sont la dernière expression des perfectionnements que des chimistes éminents ont apporté à la préparation des dérivés bismuthiques destinés au traitement de la syphilis à toutes ses périodes*¹.

III. Toxicité. Tolerance.

De très nombreuses expériences ont été effectuées dans le but de déterminer la toxicité du bismuth chez les animaux de laboratoire. Il me paraît superflu de les énumérer ici, attendu que moi-même, dans ma monographie déjà citée, et LOMHOLT (*loc. cit.*)², en avons fait un exposé aussi complet que possible. Les principes fondamentaux suivants se dégagent de ces recherches :

1° *Le bismuth est infiniment plus toxique lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, que lorsqu'on l'injecte dans le muscle;*

2° *Les préparations bismuthiques solubles sont plus nocives que les composés insolubles en suspension huileuse, le Bi-métallique finement divisé et les bismuths oléosolubles.*

La préférence doit donc être donnée à ces derniers dans l'utilisation pratique de la bismuthothérapie.

Toutefois, voici, à titre documentaire, quelques données sur la *toxicité du Bi*:

Après les recherches préliminaires de STEINFELD et MEYER, de STEINFELD, de PESENTI et de BALZER, SAZERAC et LEVADITI (*loc. cit.*) montrent qu'en *injection sous-cutanée ou intramusculaire*, le lapin supporte, sans diminution de poids, 0 g, 05 à 0 g, 06 tartrobismuthate sodico-potassique par kilogramme. La dose de 0 g, 1 (0 g, 06 Bi-métallique) provoque de l'amaigrissement, mais, en général, est compatible avec la survie de l'animal. La dose mortelle en 2 à 4 jours est de 0 g, 2 (soit 0 g, 12 Bi) par kilogramme. Par contre, la voie intraveineuse, comme je l'ai déjà dit, augmente considérablement (souvent dans une proportion de 10 contre 1³) la toxicité du sel de COWLEY. Cette différence est due à la fixation sur place du métal, attendu que les sels solubles de bismuth sont précipitables par les matières albuminoïdes de l'organisme et qu'il se forme ainsi de l'oxyde de Bi *in situ* (DALCHÉ et VILLEJEAN³).

Le citrate de Bi ammoniacal est toxique à la dose de 0 g, 05, alors que le lactate de bismuth est mieux toléré par le lapin.

On trouvera dans le travail souvent cité de LOMHOLT, des indications précieuses sur la toxicité et la tolérance de divers composés bismuthiques en usage. Chaque auteur (POMMARET et DIDRY⁴, PAUTRIER⁵, BENECH⁶, DE GRAEVE⁷,

¹ Citons également l'*Iodobismitol Squibb*, un nouveau bismuth liposoluble. Il s'agit de l'iodobismuthate de sodium, dissous dans l'éthylène-glycol avec addition d'un excès de io dure de sodium, contenant 21,5% Bi. HANZLIK et MEHRTENS [J. amer. med. Assoc. 98, 537 (1932)] prétendent que ce composé permet la pénétration du Bi dans le liquide céphalo-rachidien et le système nerveux, mais aucune expérience n'est venue confirmer leurs affirmations.

² Cf. également. LOMHOLT: Brit. med. J. 1929 II, 887.

³ DALCHÉ et VILLEJEAN: Arch. gén. Méd. 160, 129 (1887).

⁴ POMMARET et DIDRY: Bull. Soc. franç. Dermat. 30, 197 (1923). — DIDRY: Thèse de Paris 1922, Editions médicales.

⁵ PAUTRIER: Réunion Dermat. de Strasbourg, 1923, janvier.

⁶ BENECH: Soc. Méd. Nancy, 1923, janvier.

⁷ DE GRAEVE: Bruxelles méd. 3, 648 (1923).

DEFINE¹, PACELLA², DROUIN, GRUHZITT et ses collaborateurs³, etc.) indique la tolérance des diverses espèces animales à l'égard des préparations de Bi étudiées (bismutho-gallate sodique sulfité, citrate ammoniacal de Bi, « Sigmuth » bismutthioglycollate de sodium, parmi les solubles, sous-nitrate, hydroxyde, carbonate, parmi les insolubles (ZOLLINGER⁴). BARDET⁵ examine surtout les iodoquinates, et, de son côté, KOLLER⁶ indique les doses toxiques, tolérées et curatives des bismuths insolubles en suspension huileuse (cité d'après LOMHOLT, *loc. cit.*):

	Dose toxique	Dose tolérée	Dose curative
<i>Bicarbonate</i> (Bi = 83,2%) . .	0,5	0,4	0,3
<i>Hydroxyde</i> (Bi = 80,31%) . .	0,5	0,4	0,04
<i>Soussalicylate</i> (Bi = 54,4%) . .	0,3	0,2	0,003
<i>Sousnitrate</i> (Bi = 72,2%) . .	0,2	0,1	0,003
<i>Benzoate</i> (Bi = 50%) . . .	0,4	0,3	0,01
<i>Triphényl</i> (Bi = 48,5%) . .	0,2	0,1	0,008

Quant aux *bismuths liposolubles*, leur toxicité et leur tolérance sont en rapport avec leur constitution chimique. La dose tolérée du « *Bivatol-Biliposol* » par kilogramme de lapin etc., en injection intramusculaire, est de 0 g, 025 Bi, celle du « *Cardyl* » (*Camphocarbonate de Bi*) est légèrement inférieure. De toute manière, l'excipient servant de support au sel bismuthique liposoluble joue un rôle important en ce qui concerne la toxicité et la tolérance, et par conséquent, l'action thérapeutique et préventive. Je l'ai prouvé récemment, en collaboration avec ROUSSEL, VAISMAN, MANIN et SCHOEN⁷ pour le « *Bivatol* » incorporé, suivant la méthode de C. BURKART STRAUCH⁸, dans de la cholestérine et de la myricine. En présence de ces dérivés, le Bi se résorbe plus lentement et se montre moins toxique, d'où une tolérance plus grande et une activité prophylactique antisiphilitique plus durable.

En un mot, toutes les constatations expérimentales viennent à l'appui des principes formulés au début de ce paragraphe: *importance de la voie d'accès du dérivé bismuthique, de sa constitution chimique, ainsi que de la nature de l'excipient servant de support au métal.*

IV. Nature des lésions qui accompagnent l'intoxication Bismuthique. Pathogénie de cette intoxication.

Les altérations provoquées par le bismuth, administré à des doses toxiques, intéressent surtout le *foie*, le *rein* et la *muqueuse intestinale*.

¹ DEFINE: Novother. 1922, 8.

² PACELLA: C. r. Soc. Biol. Paris 88, 388 (1923).

³ GRUHZITT, LYONS et PERKINS: cité d'après LOMHOLT.

⁴ ZOLLINGER: Beitr. klin. Chir. 77, 268 (1912).

⁵ BARDET: Thèse de Paris 1923, Presse Universitaire de France.

⁶ KOLLE, R.: Med. Klin. 20, 721 (1927).

⁷ LEVADITI, ROUSSEL, VAISMAN, MANIN u. SCHOEN: Acta dermato-venere. (Stockh.) 13, 303 (1932).

⁸ STRAUCH, C. B.: J. amer. med. Assoc. 92, 1177 (1929). — RUNHART et STRAUCH: Z. klin. Med. 104, 723; 106, 671 (1926).

Foie. Le bismuth, injecté à des doses toxiques, agit sur le foie: nous en avons la preuve, d'une part, dans l'existence de troubles hépatiques, d'autre part, dans l'élimination du métal par la bile. Les altérations qu'il provoque sont d'ordre congestif et dégénératif (*stéatose*); elles ont été étudiées par DALCHÉ et VILLEJEAN¹, GÉRARD et DAUMIC², BALZER³, LACAPÈRE et GALLIOT⁴, PAUTRIER⁵.

Rein. L'albuminurie, la cylindrurie, la desquamation des épithéliums rénaux, et surtout l'élimination massive du Bi par l'urine, dénotent une atteinte microscopique intense du rein au cours de l'intoxication bismuthique. C'est ce qui résulte effectivement des recherches anciennes de GÉRARD et DAUMIC (*loc. cit.*) et des constatations plus récentes de KOLLERT, STRASSER et ROSNER⁶. Ces derniers observent la tuméfaction des épithéliums tubulaires, avec obstruction des *tubuli contorti*. La présence de cylindres hyalins coïncide avec la compression des glomérules, du fait de la tuméfaction des épithéliums tubulaires. PAUTRIER (*loc. cit.*) signale la stéatose rénale et, de son côté, PAPE⁷ observe des lésions nécrotiques épithéliales chez l'homme. Moi-même, en collaboration avec NICOLAU, SCHOEN, GIRARD et MANIN⁸, ai étudié les altérations rénales provoquées par les bismuths hydrosolubles (tartrobismuthate sodico-potassique) chez le lapin. Voici, en résumé, nos constatations:

La résorption et l'assimilation rapide du bismuth injecté sous forme de dérivés solubles, démontrées par l'étude microscopique du tissu musculaire, siège de l'inoculation, sont confirmées par le fait que, chez la plupart des lapins, *le rein est profondément lésé. L'absorption et l'élimination métallique étant massives, le filtre rénal s'en ressent.* Il réagit par des lésions intéressantes à la fois les glomérules et les épithéliums tubulaires. Au niveau des glomérules, on observe une desquamation des cellules qui tapissent la capsule de BOWMANN et l'apparition de gouttelettes hyalines dans les endothéliums des anses glomérulaires. Dans la zone des *tubuli contorti*, la desquamation épithéliale et la nécrose des cellules rénales sont des plus prononcées. Les cylindres granuleux et hyalins sont abondants, surtout dans la lumière des tubes de BELLINI. On assiste, d'ailleurs, à la formation de ces cylindres hyalins: apparition de gouttelettes hyalines dans le protoplasma des épithéliums et progression de ces gouttelettes vers la surface de la cellule excrétrice.

En résumé, *le bismuth, au moment de son passage par le filtre rénal, engendre, s'il est administré à des doses toxiques, des lésions desquamatives, dégénératives et nécrotiques des épithéliums qui tapissent les tubuli contorti, aboutissant à la formation de cylindres hyalins, granuleux et épithéliaux.*

Muqueuse gastro-intestinale. Le métal, s'éliminant par la muqueuse de l'intestin, y détermine des altérations nécrotiques et ulcéreuses, dont l'intensité varie suivant la dose de bismuth administrée (KERNER, KOCHER, STEINFELD et MEYER, ZOLLINGER, *loc. cit.*).

¹ DALCHÉ et VILLEJEAN: Arch. gén. Méd. **160**, 129 (1887).

² GÉRARD et DAUMIC: C. r. Soc. Biol. Paris **4**, 457 (1897).

³ BALZER: C. r. Soc. Biol. Paris **41**, 537 (1889).

⁴ LACAPÈRE et GALLIOT: Bull. Soc. franç. Dermat. **29**, 210 (1922).

⁵ PAUTRIER: Réunion Dermatol. de Strasbourg, 1223, janvier.

⁶ KOLLERT, STRASSER u. ROSNER: Wien. klin. Wschr. **36**, Nr 3, 49 (1923).

⁷ PAPE: Klin. ther. Wschr. **20**, Nr 13, 385 (1915).

⁸ LEVADITI, NICOLAU, SCHOEN, GIRARD et MANIN: Ann. Inst. Pasteur **40**, 541 (1926).

Quant au mécanisme qui préside à la genèse de ces altérations, il n'a pas été élucidé d'une manière satisfaisante. Après avoir circulé dans l'organisme et s'être réparti entre les divers tissus offrant à son égard une affinité élective, le bismuth cherche à s'éliminer et adopte, comme émonctoires, le foie, le rein, la muqueuse bucco-pharyngée et l'intestin. Si cette élimination est massive, elle ne s'effectue pas sans que l'organe qui s'en charge ne subisse des troubles fonctionnels et des modifications histologiques. Tout porte à croire que le *Bi*, sur le point de s'éliminer par la muqueuse gingivale, se transforme en sulfure, dérivé insoluble, lequel, par une action à la fois chimique et mécanique, entrave l'irrigation sanguine, favorise l'infection secondaire fuso-spirillaire, provoque la nécrose des tissus et engendre la *stomatite bismuthique*, dont il sera question ultérieurement (voir page 323). Un mécanisme analogue est invoqué pour expliquer la genèse des ulcérations intestinales (DUCREY¹; formation de sulfure en présence de l'H²S intestinal).

V. La résorption du Bismuth et sa répartition dans les tissus.

Les réactions qui président à la résorption du bismuth administré par voie intramusculaire, voie que la pratique utilise de préférence, ont été étudiées soit chez l'homme, soit chez l'animal à expérience. J'ai, moi-même, dès le début de la bismuthothérapie, formulé l'hypothèse que « *quel que soit le sel bismuthique introduit dans l'organisme, les réactions cellulaires et humorales le dissocient et mettent en liberté le métal. Celui-ci est transporté dans l'intimité des tissus, où il entre en contact avec les tréponèmes et assure leur destruction* ». Le processus histologique local a été examiné, depuis, par H. MÜLLER³, MÜLLER, BLASS et KRATZEISEN⁴, LENE GRUMACH, JAFFÉ⁵, mais ce sont surtout LEVADITI et ses collaborateurs qui lui ont consacré toute une série d'investigations approfondies. Résumons les données acquises :

A. *Bismuths hydrosolubles et insolubles*. LEVADITI, NICOLAU, R. SCHOEN, GIRARD et MANIN⁶ ont imaginé une méthode histochimique, dérivant du procédé analytique de LÉGER-AUBRY-DÉMELIN⁷, et permettant la mise en évidence de traces de Bi sur coupes (1/10.000 m). Grâce à cette méthode, ils ont étudié le processus local présidant à la résorption des dérivés bismuthiques insolubles (*Trépol*), du Bi-métallique (*Néotrépol*), du bismuthotartrate sodico-potassique hydrosoluble, et, enfin, du *Bismoxy* (dérivé protéo-bismuthique, voy. page 320). Ils ont formulé les conclusions suivantes :

1° La résorption du bismuth administré par voie intramusculaire est en fonction de sa solubilité. Alors que les *dérivés insolubles* persistent pendant longtemps dans le muscle injecté, et ne se résorbent que lentement et progressivement, les *composés solubles* sont assimilés rapidement et ne donnent lieu qu'à un dépôt métallique insignifiant. L'élimination brusque et massive de ces

¹ DUCREY: Policlinico 29, 473 (1922).

² LEVADITI: Presse méd. 30, No 59, 633 (1922).

³ MÜLLER, H.: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15, 547; Nr 48, 1659.

⁴ MÜLLER, BLASS u. KRATZEISEN: Münch. med. Wschr. 1923, Nr 20, 625.

⁵ JAFFÉ: Med. Klin. 20, 1135 (1924). Cf. également ZOLLINGER: Beitr. klin. Chir. 77, 268 (1912).

⁶ LEVADITI, NICOLAU, SCHOEN, GIRARD et MANIN: Ann. Inst. Pasteur 40, 541 (1926).

⁷ DÉMELIN: Thèse de Paris 1922 (Vanderperre).

dérivés solubles peut provoquer des altérations rénales, altérations totalement absentes chez les animaux traités par un sel bismuthique insoluble, même lorsque ce dernier est administré à des doses supérieures;

2° Les composés insolubles de bismuth, voire même le Bi-métallique, ne sont résorbés qu'après solubilisation préalable au contact des tissus. Le processus local de protéolyse leucocytaire semble faciliter cette solubilisation. A en juger d'après nos observations histo-chimiques, les dérivés ainsi solubilisés contractent des liaisons avec les matières protéiques tissulaires et forment des composés protéo-bismuthiques, où le bismuth se trouve dissimulé. *C'est sous cette forme dissimulée que le métal circule dans l'organisme et qu'il s'élimine par le rein.* Nous en avons la preuve dans le fait que la méthode histo-chimique est incapable de révéler la présence du bismuth dans des tissus (rein, rate), là où les procédés analytiques en décelent des quantités relativement considérables (après destruction préalable de la matière organique).

Les analyses¹ ont montré que la majeure partie du bismuth se retrouve à l'endroit même où l'injection a été pratiquée, et que parmi les divers organes examinés (rein, foie, rate, cerveau, poumon, testicule), le rein, le poumon et la rate en contiennent le plus. Le bismuth peut être décelé également à l'état de traces dans le cerveau et dans le sang circulant. En ce qui concerne le sang, il semble, d'après nos recherches, que le sérum est infiniment plus riche en Bi-élément que les hématies. Ainsi, nos constatations sont conformes à celles de CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT² (méthode radiochimique de HEVESY³ et PANETH⁴), sauf pour ce qui a trait à la teneur bismuthique des poumons, lesquels, dans nos essais, se sont montrés plus riches en métal.

3° L'administration du bismuth dans le muscle déclenche des phénomènes diapédétiques, dégénératifs et régénératifs, suivis d'une organisation du tissu interstitiel. Ces phénomènes réactionnels sont plus marqués avec les dérivés bismuthiques insolubles, qu'avec les sels solubles, ou les composés protéo-métalliques. *Le Bismoxyl est, parmi ces dérivés, celui qui semble déterminer le moins de troubles locaux.*

4° Le rôle de la phagocytose dans la résorption locale du bismuth, rôle que l'un de nous a entrevu dès 1922 (LEVADITI⁵), semble plus effacé qu'on ne serait porté à le croire au premier abord⁶. Les globules blancs, les cellule fixes et les endothéliums, en un mot, le système réticulo-endothélial, phagocytent les particules de bismuth⁷, comme ils englobent n'importe quel corps étranger injecté dans les mêmes conditions. Mais il est peu vraisemblable que les cellules phagocytaires assurent la circulation du bismuth dans l'organisme. Tout porte à penser, au contraire, que *les phagocytes, quels qu'ils soient, en englobant le métal, le fixent sur place et contribuent à la formation du dépôt bismuthique, dont dépend, en grande partie, le succès de la bismuthothérapie continue et efficace de la syphilis.*

¹ Méthode de GIRARD et FOURNEAU: C. r. Acad. Sci. Paris 181, 610 (1925).

² CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT: C. r. Acad. Sci. Paris 178, 1324 (1924).

³ HEVESY: Biochemic. J. 17, 441 (1923).

⁴ PANETH: Z. angew. Chem. 35, 549 (1922) (cité d'après LOMHOLT).

⁵ LEVADITI: Presse méd. 1922, No 59, 633.

⁶ SAZERAC et VAURS: Ann. Inst. Pasteur. 39, 86 (1925).

⁷ Cf. LEVADITI, NICOLAU, SALGUE et SCHOEN: loc. cit.

5° Ce dépôt bismuthique est incomparablement plus abondant lorsqu'on se sert de sels bismuthiques insolubles. Le tissu musculaire retient ces sels pendant de longs mois et ne les libère qu'avec lenteur. *L'organisme se trouve ainsi continuellement en présence de quantités relativement minimes d'un composé organo-métallique à bismuth dissimulé*, composé dont l'élimination progressive respecte l'intégrité fonctionnelle du filtre rénal. Or, ces quantités minimes suffisent pour assurer, à chaque instant, la destruction du tréponème (voy. page 322).

B. *Bismuths liposolubles*. LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN¹ ont précisé les détails des réactions microscopiques et histo-chimiques locales, chez les animaux ayant reçu, par voie intra-musculaire, le *Bivatol* (*Biliposol*) et le *Cardyl*. Dès les premières 24 heures succédant à l'inoculation du bismuth liposoluble, il s'opère une dissociation entre le métal et la graisse lui servant de solvant, dissociation qui aboutit à la formation d'un dépôt bismuthique, dont l'importance varie suivant la quantité de dérivé liposoluble administrée et le moment où l'on pratique l'examen. Vers la fin de ce processus de résorption, alors que les altérations revêtent un aspect nettement chronique, le bismuth disparaît complètement; seules les analyses faites à l'aide d'une méthode sensible au microgramme, permettent d'en déceler des quantités appréciables. La résorption tend donc à devenir intégrale quant au bismuth; elle ne l'est pas encore quant aux graisses. Tout surprenant que cela puisse paraître, il résulte de nos constatations que *l'assimilation des lipoides est en retard sur celle du bismuth*.

L'effet curatif particulièrement rapide des composés bismuthiques liposolubles semble indiquer *une résorption, pour ainsi dire immédiate, du bismuth dissout dans les lipoides*. Cette résorption s'opère-t-elle par la voie de la circulation sanguine, ou bien implique-t-elle l'intervention des phagocytes mobiles, lesquels, comme nous l'avons fait remarquer, englobent des gouttelettes d'huile bismuthée et peuvent les transporter loin du point d'inoculation? C'est ce qui nous a été impossible de préciser. Cependant, la présence de telles gouttelettes lipoidiques dans les endothéliums de certains capillaires semble plaider en faveur de la première de ces hypothèses.

Quoi qu'il en soit, à cette phase de résorption du dérivé liposoluble « en nature », succède une seconde phase pouvant durer des semaines, voire même des mois, et caractérisée par une *dissociation entre la graisse et le bismuth*. C'est donc en partie aux dépens du bismuth dissocié et précipité in situ, que les tissus élaborent les composés protéo-métalliques spirochéticidés qui, d'après nos recherches antérieures², assurent l'imprégnation bismuthique des tissus et la destruction du virus syphilitique.

La répartition du bismuth dans l'organisme a été minutieusement précisée par BERGARET et MAYENÇON³, DALCHÉ et VILLEJEAN⁴, PAPE (*loc. cit.*), LEMAY et JALOUSTRE⁵, KUNKEL⁶, DÉMELIN⁷, pour ne citer que les principaux auteurs s'étant occupé de la question. Mais c'est surtout à LOMHOLT (*loc. cit.*) et à

¹ LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: Ann. Inst. Pasteur **42**, 1489 (1928).

² LEVADITI, NICOLAU, GIRARD et MANIN: Ann. Inst. Pasteur **40**, 541 (1926).

³ BERGERET et MAYENÇON: J. Anat. et Physiol. **9**, 243 (1873).

⁴ DALCHÉ et VILLEJEAN: Arch. gén. Méd. **160**, 129 (1887).

⁵ LEMAY et JALOUSTRE: C. r. Soc. Biol. Paris **88**, 474 (1923).

⁶ KUNKEL: Handbuch der Toxikologie, Bd. 2, S. 225.

⁷ DÉMELIN: Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse de Paris 1922 (Vanderperre).

GRUHZITT¹ et ses collaborateurs que nous devons les données les plus intéressantes dans cet ordre d'idées. LOMHOLT, dont nous avons cité la méthode ailleurs (v. page 310), résume dans sa *Monographie* les chiffres analytiques enregistrés par lui et d'autres chimistes. Il nous semble oiseux de les reproduire ici. Contentons-nous de citer certaines des conclusions de LOMHOLT:

a) Le *rein* est presque toujours l'organe qui contient le plus de *Bi*, ce qui ne doit pas surprendre, attendu que le filtre rénal élimine la plus grosse partie du métal introduit dans l'organisme (il renferme 20% de la teneur bismuthique totale);

b) Le *foie* contient, lui aussi, des quantités importantes de *Bi*;

c) La concentration métallique de la *rate* est presque équivalente à celle du foie, soit $\frac{1}{2}$ p. 100 de l'ensemble (LOMHOLT);

d) Le *cerveau* est, de tous les organes, le plus pauvre en bismuth (LOMHOLT, LEVADITI et ces collaborateurs);

e) Les *poumons* renferment 2% de la teneur bismuthique totale de l'organisme.

Quant à la circulation du métal chez les animaux bismuthés (*Bi*-liposoluble, *Bivatol-Biliposol*), elle a été étudiée par LEVADITI, MANIN et HOWARD². Ces auteurs ont montré qu'au fur et à mesure que le *Bi*-liposoluble, administré par voie intramusculaire, se résorbe in situ, *le rein s'enrichit en bismuth, alors que la concentration métallique du sang reste constamment faible*. L'émonctoaire rénal joue le rôle d'un *condensateur* appelé à régler le potentiel bismuthique du sang. La teneur du rein en bismuth traduit fidèlement le degré de l'activité curative et préventive de cet élément, considérée à un moment donné, entre l'administration du médicament et son élimination intégrale.

VI. Élimination du Bismuth.

Le bismuth s'élimine par l'*urine*, les *féces*, la *bile*, la *salive*, le *lait* et même les *larmes*. Mais c'est surtout l'excrétion urinaire et fécale qui se charge de débarrasser l'organisme de la totalité du métal administré.

Excrétion urinaire. Le bismuth passe dans l'urine. L'analyse qualitative l'y décèle (méthodes de LÉGER et AUBRY, de LOMHOLT, de GIRARD et FOURNEAU, cette dernière sensible au microgramme). En quelle quantité? Tout dépend, pour les bismuths insolubles, de la quantité de métal injectée, de la voie d'introduction, de l'état physico-chimique du médicament, de l'excipient, etc. Ainsi, d'après SERRA-COSTA³, et surtout d'après LOMHOLT, des différences marquées apparaissent entre les oxydes $[\text{Bi}(\text{OH})_3]$, l'iodoquinat de *Bi* et le tartrobismuthate sodico-potassique. LOMHOLT fournit les chiffres suivants, pour une période de 14 jours:

Rapports de la vitesse d'élimination du Bi par l'urine:

$\text{Bi}(\text{OH})_3 = 7:1.$

Iodoquinat de *Bi* = 3:1.

Tartrobismuthate sodico-potassique soluble = 2:1.

¹ GRUHZITT, TENDICK et SULTZABERGER: Amer. J. Syph. 2, 87 (1927).

² LEVADITI, MANIN et HOWARD: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 813 (1929).

³ SERRA-COSTA: Pensiero med. 14, 452 (1925).

Par ailleurs, les recherches récentes de LEVADITI, ROUSSEL, VAISMAN, MANIN et SCHOEN (*loc. cit.*) montrent que si l'on a soin d'incorporer le bismuth liposoluble [*Bivatol-Biliposol* (voy. page 305)] dans de la myricine, associée à la cholestérine, on provoque un retard dans l'élimination du bismuth, et, par conséquent, une rétention plus prolongée du métal dans l'organisme.

Pour une même dose de Bi insoluble, l'excrétion urinaire s'effectue plus rapidement chez le lapin que chez l'homme (influence de l'espèce animale). Chez ce dernier, MÜLLER constate qu'après injection intramusculaire de 10 cc *Trépol*, l'urine totale, analysée 24 heures après, contient 0 g, 004 Bi-métallique p. 1000. MÜLLER¹ pratique 39 dosages chez des syphilitiques traités par le bismutho-tartrate sodico-potassique, et voit que la quantité de Bi par 1.000 cc d'urine varie entre 0 g, 002 et 0 g, 004.

On trouvera dans la monographie de LOMHOLT de précieuses données concernant le *rythme éliminatoire* du bismuth par l'urine, suivant la nature et la voie d'introduction du médicament administré. L'ensemble de ces données confirme les premières observations de FOURNIER et GUÉNOT², mais l'auteur ne mentionne pas les caractères assez particuliers de l'excrétion urinaire du Bi-liposoluble. Cette lacune a été comblée par LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN³, lesquels ont étudié le problème en déterminant le « *potentiel métallique rénal* » (voy. page 336) chez les lapins injectés soit avec le *Bivatol-Biliposol*, soit avec le *Cardyl*. Les données recueillies montrent que la *rapidité de l'élimination du Bi inoculé sous forme liposoluble par voie intramusculaire, est en fonction de la nature du dérivé auquel on s'adresse*. Le camphocarbonate (*Cardyl*) a paru diffuser plus rapidement et d'une manière plus massive que le α -carboxéthyl- β -méthylnooate basique de Bi. Par ailleurs, la *durée de l'élimination du métal peut être des plus prolongées* (le rein contient 35 à 70 μ g de Bi par gramme de substance sèche, du 24^e au 43^e jour après l'administration de 0 g, 033 Bi par kilogramme).

Sous quelle forme le bismuth s'élimine-t-il par l'émonctoaire rénal? FOURNIER et GUÉNOT (*loc. cit.*) ont observé, les premiers, le *noircissement* des urines, quel que temps après leur émission. S'agit-il d'une élimination du Bi à l'état métallique colloïdal, comme le pensaient MILIAN et PÉRIN⁴? FOURNIER et ses collaborateurs GUÉNOT et DÉMELIN (*loc. cit.*) montrent qu'il n'en est rien, et que la *flore microbienne de l'urine est indispensable pour transformer en sulfure de bismuth le dérivé, de constitution inconnue, qui s'élimine par le filtre rénal*.

L'élimination intégrale du métal exige beaucoup de temps. Pendant des semaines et des mois, le rein continue à excréter le Bi à petits jets, alors que depuis longtemps le traitement a pris fin. *L'organisme se débarrasse lentement du médicament, si lentement qu'il réalise, pendant toute la cure, de véritables réserves métalliques*. Les examens radioscopiques et radiographiques, pratiqués par HUGO MÜLLER, BRUNO BLOCH⁵, BERNARD⁶, LÉVY BING, BELGODERE et

¹ MÜLLER: Münch. med. Wschr. **69**, Nr 48, 1659 (1922); Zbl. Hautkrkh. **1922**, H. 6, 296.

² FOURNIER et GUÉNOT: Ann. Inst. Pasteur **36**, 14 (1922).

³ LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: Ann. Inst. Pasteur **42**, 1489 (1928).

⁴ MILIAN et PÉRIN: Bull. Soc. franç. Dermat. **29**, 7 (1922).

⁵ BRUNO BLOCH: Klin. Wschr. **1922 I**, 1883.

⁶ BERNARD: Soc. belge Dermat. **1922**, 12 novembre.

AUCLAIR¹, WÖLFER² et KOLLE³, entre autres, en fournissent la preuve. Et c'est là, comme je l'ai déjà dit, un grand avantage du point de vue de l'efficacité de la bismuthothérapie et de la durée de la bismuthoprévention.

VII. Action thérapeutique.

SAZERAC et LEVADITI (*loc. cit.*) ont démontré les propriétés thérapeutiques remarquables du bismuth dans la *syphilis expérimentale*. Leurs premiers essais, faits avec le sel de COWLEY, ont porté sur des lapins contaminés avec le *Spirochaeta cuniculi* et le *Treponema pallidum*, souche Truffi. Il nous semble superflu d'exposer ici les détails de leurs expériences. Elles sont classiques et peuvent se résumer ainsi :

« De l'ensemble des recherches faites avec le bismutho-tartrate sodico-potassique, le citrate de Bi ammoniacal, le lactate de Bi-soluble, le sous-gallate de Bi et l'oxyiodogallate de Bi, administrés par les voies les plus diverses (intramusculaire, anale, buccale, application locale), il résulte que le *bismuth est un spirillicide d'une activité remarquable, et dont l'action est comparable à celle des meilleurs médicaments antisyphilitiques connus*. Il semble agir mieux que le mercure et plus profondément, quoique, dans certains cas, moins rapidement que les dérivés arsenicaux les plus actifs. La stabilité *in vitro* des dérivés bismuthiques est un avantage notable du point de vue de la pratique thérapeutique ».

« Dès à présent, il nous est permis de noter que le tartrobismuthate de Bi, dont nous avons plus particulièrement démontré l'efficacité, appartient à un groupe de composés dont la structure moléculaire est relativement simple, par rapport à celle de certains dérivés arsenicaux, tels que le dioxydiaminoarséno-benzène, qui peuvent lui être comparés du point de vue de l'activité et du degré de toxicité (par voie intramusculaire). La participation d'un groupement cyclique à fonctions plus ou moins complexes, en vue de constituer une molécule active et relativement peu toxique, dans des conditions déterminées, est assurément superflue dans le cas du bismuth (SAZERAC et LEVADITI⁴) ».

Ces principes fondamentaux ont été conformés ultérieurement par tous les auteurs qui ont contrôlé et complété les expériences de SAZERAC et LEVADITI. Tous, sans exception, ont constaté la disparition rapide des tréponèmes (examen à l'ultramicroscope), la cicatrisation des accidents syphilitiques, ainsi que l'action du métal sur les réactions sérologiques (la réaction de MEINICKE⁵ chez le lapin). Au surplus, *il fallait démontrer que le bismuth agit en profondeur, qu'il est doué de propriétés stérilisantes au vrai sens du mot, et qu'il ne se borne pas simplement à faire disparaître les spirochètes au niveau du syphilome scrotal et à cicatriser ce syphilome*. A ce desiderata, répondent les expériences de LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN (*loc. cit.*) concernant l'action thérapeutique du bismuth liposoluble (*Bivatol-Biliposol*). Ces expériences furent entreprises sur des lapins contaminés avec le *Sp. cuniculi* et le *Treponema pallidum*, souche

¹ LEVY-BING, BELGODERE et AUCLAIR: Ann. Mal. vénér. **17**, 887 (1922).

² WÖLFER: Schweiz. med. Wschr. **52**, Nr 28, 703 (1922).

³ KOLLE: *loc. cit.*

⁴ SAZERAC et LEVADITI: Ann. Inst. Pasteur **36**, 1 (1922).

⁵ Cf. MANTEUFEL et BEGER: Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 9, 269). — MUTERMILCH et NICOLAU: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1497 (1925). — NAVARRO y MARTIN: Acta dermo-silifiogr., décembre 1926.

TRUFFI. Elles montrent que l'injection intramusculaire de quantités de Biliposol allant de 0 g, 0033 à 0 g, 05 Bi-métallique par kilogramme, détermine la disparition des spirochètes en deux, trois, quatre et cinq jours, la guérison définitive (sans récurrence ultérieure) s'effectuant, suivant l'intensité de la lésion, en trois, quatre, cinq, sept et parfois neuf jours. Toutefois, des doses de Bi inférieures à 0 g, 0033, soit 0 g, 0022 et même 0 g, 001 (1 milligramme), peuvent provoquer la destruction locale des parasites en six et neuf jours. En considérant que 0 g, 0033 Bi par kilogramme est la dose maxima tolérée (du moins pour le α -carboxéthyl- β -méthyl-nonoate basique de Bi), il ressort que le rapport $\frac{C}{T}$ est de $\frac{1}{33}$, ce qui démontre la haute efficacité thérapeutique et la rapidité d'action du *Bivatol-Biliposol*.

L'ensemble de ces données expérimentales permet de conclure qu'administré sous forme de *Biliposol*, le bismuth acquiert une activité thérapeutique de premier ordre. En effet, la dose curative varie de 1 à 2 milligrammes de Bi-métallique par kilogramme de poids vif. Or, suivant des expériences antérieures, réalisées avec la plupart des composés bismuthiques actuellement en usage, cette dose curative est manifestement inférieure à celle des dérivés insolubles de bismuth, quels qu'ils soient. Elle ne se rapproche que de la dose curative du *Bismoxy* (complexe protéo-bismuthique résultant de la transformation du bismutho-tartrate sodico-potassique en présence du foie), dont, malheureusement, l'utilisation pratique est rendue actuellement impossible, par suite des réactions locales qu'il provoque (voy. page 310).

Enfin, et c'est là le point capital, la vérification de la virulence des ganglions poplités des lapins traités par le *Bivatol-Biliposol*, révèle la stérilité complète du système lymphatique périphérique. On sait qu'il suffit de prélever ces ganglions chez un animal atteint de syphilis expérimentale en évolution, ou de tréponémose « inapparente », et de les inoculer, par voie sous-scrotale, à d'autres lapins neufs, pour constater, qu'en général, la greffe est suivie de l'apparition d'un chancre spirochétien, alors même que les ganglions ont été excisés de quatre-vingt à deux cents jours après l'inoculation virulente (Cf. les travaux de TRUFFI et OSSOLA¹, de BROWN et PEARCE², de KOLLE et EVERS³, de LEVADITI⁴ et ses collaborateurs, etc.). Il s'agit d'un excellent « test » permettant de préciser si un médicament spécifique stérilise véritablement l'organisme, s'il détruit non seulement les tréponèmes contenus dans les manifestations visibles, mais encore au sein même du système lymphatique. Or, ce « test », appliqué aux lapins traités par le bismuth oléo-soluble, a mis en relief l'activité stérilisante profonde de cette forme de médication antisiphilitique.

Ces raisons nous autorisent à affirmer que, jusqu'à ce jour, les bismuths liposolubles, et, principalement ceux étudiés par nous (*Bivatol-Biliposol*), représentent la forme bismuthique la plus efficace, la mieux tolérée et la plus apte à être assimilée par l'organisme.

¹ TRUFFI et OSSOLA: Soc. med. Pavese, 1909, séance du 7 mai. — TRUFFI: *Pathologica* 1913, No 110. (Genova)

² BROWN et PEARCE: *J. of exper. Med.* 34, 185 (1921); 35, 39 (1922); *Amer. J. Syph.* 5, 1 (1921).

³ KOLLE et EVERS: *Dtsch. med. Wschr.* 1926, Nr 14, 557.

⁴ LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: *Ann. Inst. Pasteur* 42, 105 (1928).

Application chez l'homme. Fort des données expérimentales citées ci-dessus, j'ai entrepris, avec SAZERAC, le traitement de la syphilis humaine par le bismuth. Parmi les composés bismuthiques dont nous avons, au début, étudié les propriétés thérapeutiques, le tartrobismuthate sodico-potassique nous a semblé le plus indiqué.

Les premières observations publiées sont au nombre de cinq; voici le résumé de trois d'entre elles:

Observation I° L. . . Syphilis primaire. Chancre du sillon balano-préputial contenant de nombreux tréponèmes, adénopathie inguinale, absence de manifestations secondaires. Le chancre date de douze jours. Début du traitement le 20 mai 1921. 9 injections intramusculaires de T. B. S. P. (suspension huileuse) à des intervalles variant de trois à six jours. Dose totale, le 15 juillet: 1 g, 11.

Résultat. Disparition des tréponèmes le troisième jour. Cicatrisation du chancre le cinquième jour; la lésion diminue rapidement de volume, ainsi que les ganglions inguinaux. Absence de manifestations secondaires. La réaction de WASSERMANN, positive le 1^{er} juin, devient négative le 18 du même mois et se maintient négative jusqu'au 15 avril 1922, soit pendant onze mois, en dehors de tout autre traitement. Absence de récurrence.

Observation II° St. . . Syphilis secondaire. Chancre du prépuce, adénopathie inguinale, plaques muqueuses amygdaliennes. Les tréponèmes sont nombreux dans l'accident primitif. Début du traitement le 20 mai. 10 injections intramusculaires; dose totale: 1 g produit actif.

Résultat. Disparition des tréponèmes le cinquième jour (après la deuxième injection). Cicatrisation du chancre et des plaques muqueuses le 27 mai (sept jours après le début du traitement). L'adénopathie s'atténue sensiblement et finit par disparaître complètement. La réaction de WASSERMANN est encore positive le 28 juin. Elle est négative, en dehors de tout nouveau traitement, le 27 décembre. Absence de récurrence pendant les sept mois d'observation.

Observation III° N. . . Syphilis tertiaire. Accident primitif il y a deux ans. Actuellement, gomme ulcérée du genou et gommages multiples non ulcérées de la jambe droite, datant d'environ trois mois. Début du traitement le 11 juin: 6 injections intramusculaires; dose totale: 1 g 5.

Résultat. Diminution progressive de la gomme ulcérée qui s'est cicatrisée. GUÉRISON complète des gommages non ulcérés dès le dixième jour. La réaction de WASSERMANN est positive le 5 juillet. Elle devient négative en octobre.

Ces faits mettaient en lumière l'action curative rapide du Bi dans la syphilis à toutes les périodes de l'infection. Ils furent rapidement confirmés par FOURNIER et GUÉNOT. Ces auteurs ont traité par le *Trépol* environ 200 spécifiques et ont conclu ainsi: « *Les résultats que nous a donnés ce mode de traitement confirment d'une façon absolue ceux qu'avaient obtenus SAZERAC et LEVADITI et montrent que, désormais, le Bi mérite d'être considéré comme un des agents antisypilitiques les plus puissants* ». FOURNIER et GUÉNOT envisagent successivement l'action sur le chancre, sur les accidents secondaires et sur les manifestations tertiaires.

1° *Action sur le chancre.* « Les spirochètes disparaissent de l'ulcération chancreuse parfois le lendemain de la première injection, le plus fréquemment après la deuxième piqûre. Le syphilome se cicatrise en quelques jours, s'il est petit, après une à deux semaines, s'il s'agit de chancres moyens. L'induration et l'adénopathie satellite se résorbent avec rapidité. Elles sont plus rapidement influencées par le Bi que par n'importe quel autre traitement ». Les auteurs ont ponctionné, dans 3 cas, les ganglions inguinaux sept à huit jours après le début du traitement, sans réussir à découvrir des tréponèmes dans le suc ganglionnaire.

Fait intéressant: chez aucun de ces malades, FOURNIER et GUÉNOT n'ont observé l'apparition d'accidents secondaires, ni au cours du traitement, ni après la fin de la cure bismuthique.

2° *Action sur les accidents secondaires et tertiaires.* Le traitement par le bismuth provoque la cicatrisation rapide des plaques muqueuses buccales (en 4—5 jours) et la disparition des tréponèmes dès la première ou la deuxième injection. Même effet favorable sur les plaques hypertrophiques, la roséole et les syphilitides palmaires (assez rebelles au traitement spécifique). La céphalée, la courbature, les douleurs ostéocopes disparaissent souvent après la première piqûre.

Quant aux *lésions tertiaires* (gommés, ostéopathies, ulcères cutanées, etc.), elles cèdent facilement à la bismuthothérapie. Une influence favorable de plus nettes a été constatée par FOURNIER et GUÉNOT dans deux cas d'*anévrisme de l'aorte* (cicatrisation de l'ulcération sternale, affaissement de la tumeur).

Ces premiers résultats ont été confirmés par tout ceux qui, véritables pionniers de la bismuthothérapie, se sont, dès le début, intéressés au traitement de la syphilis par la nouvelle méthode: j'ai nommé R. BERNARD¹, DUHOT², TRUFFI³, ESCHER⁴, A. MÜLLER⁵, T. VEBER⁶, EMERY et MORIN⁷, MILIAN⁸, NICOLAS, MASSIA et GATÉ⁹, JEANSELME, CHEVALIER, POMARET, BLAMOUTIER et JOANNON¹⁰. Depuis, il en fut toujours ainsi. Les documents cliniques et sérologiques s'accumulèrent, pour constituer cette riche littérature résumée dans ma monographie déjà citée.

Actuellement on ne discute plus si l'on doit avoir recours ou non à la bismuthothérapie, mais tout simplement sur le choix du médicament bismuthique le plus efficace ou le mieux supporté, et s'il faut ou non associer ce médicament aux arsénobenzènes ou au mercure.

Un problème important est celui qui concerne l'*action du bismuth dans la syphilis nerveuse et la parasymphilis (tabès et paralysie générale)*. Si l'effet curatif du Bi dans certaines formes de neurosyphilis ne laisse aucun doute, par contre, la parasymphilis, en particulier la paralysie générale, ne semble pas bénéficier sensiblement de ce nouveau mode de traitement. En ce qui concerne la méningite syphilitique aiguë et la neurosyphilis héréditaire, des documents intéressants ont été relatés par FOURNIER et GUÉNOT, TIXIER et MANDEL. Le malade de FOURNIER et GUÉNOT offrait tous les symptômes de la méningite spécifique: céphalée, raideur de la nuque, KERNIG, 400 lymphocytes par mmc. dans le liquide céphalo-rachidien, dont le WASSERMANN était fortement positif. Après 4 injections de *Trépol*, ces troubles ont disparu, en même temps que la lymphocytose tombait à 35 éléments le cinquième jour, à 12 le dixième jour, à 7 le quizième jour. Influence favorable sur le WASSERMANN du liquide.

L'enfant dont TIXIER¹¹ publie l'observation, est âgé de 12 ans (père spécifique, syphilis à 33 ans). Atteint de crises d'épilepsie avec convulsions cloniques et toniques, il a un WASSERMANN positif et une gomme ulcérée de la langue.

¹ BERNARD, R.: Bruxelles méd., 15 novembre 1921, 32, No 2.

² DUHOT: Rev. belge Urol. 5, 14 (1922).

³ TRUFFI: Soc. ital. Dermat. et Syph. Rome, 16 décembre 1921.

⁴ ESCHER: Ann. Inst. Pasteur 36, 859 (1922).

⁵ MÜLLER, H.: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 15, 547.

⁶ VEBER, T.: Soc. Biol. Bucarest, C. r. Soc. Biol. Paris 86, 891 (1922).

⁷ EMERY et MORIN: La Clinique, janvier 1922, 15; Bruxelles méd. 1922 II, 121.

⁸ MILIAN: Paris méd. 12, 189 (1922).

⁹ NICOLAS, MASSIA et GATÉ: Presse méd. 1922, No 30, 328.

¹⁰ JEANSELME: Soc. franç. Dermat., séance du 12 janvier 1922.

¹¹ TIXIER: C. r. Soc. méd. Hôp. 45, 1724, 30 décembre 1922.

Lymphocytose et albuminose rachidiennes. Traité au bismuth. Amélioration, puis guérison.

Quant à MANDEL¹, il parle d'un sujet dont l'affection spécifique semblait s'être attaqué d'emblée au système nerveux; malgré le traitement intensif au 914, il souffrait de céphalées depuis deux ans. Celles-ci ont disparu après deux piqûres bismuthiques. L'auteur pense que la nouvelle médication peut servir comme complément dans la cure de la neurosyphilis secondaire, réfractaire à l'arsenic et au mercure.

MARIE et FOURCADE², après avoir reconnu que le Bi agit curativement dans certains cas de syphilis nerveuse proprement dite (gommés, artérite cérébrale, névrites), insistent sur son inefficacité dans la paralysie générale avancée. A ce point de vue, le Bi paraît donc se comporter comme les arsénobenzènes et le mercure. Il s'agit là, bien entendu, d'une première impression, qui n'exclut pas la possibilité d'une cure bismuthique dans la paralysie générale au début. Tout ce que l'on peut affirmer actuellement, c'est que, d'après FOURNIER et GUÉNOT d'une part, les frères PROUST et MÜLLER par ailleurs, certains tabétiques à crises gastriques répétées bénéficient réellement du traitement par le Bi, en ce sens que les accès douloureux s'atténuent, s'espacent et finissent même par disparaître.

L'efficacité thérapeutique du bismuth dans la neurosyphilis est intimement liée à la *pénétration du métal dans le névraxe et les espaces sous-arachnoïdiens*. Au début, FOURNIER et GUÉNOT, aidés par AUBRY et DÉMELIN, ont réussi à démontrer le passage du Bi dans le liquide céphalo-rachidien dans des cas de syphilis nerveuse traités par le *Trépol*. Leurs constatations ont été complétées par celles de JEANSELME et ses collaborateurs. Malheureusement, les nouvelles analyses, effectuées par des méthodes infiniment plus précises, n'ont pas confirmé celles rapportées par ces auteurs. Depuis peu, HANZLIK³ et MEHRTENS affirment la réalité du passage du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien, si l'on a soin de se servir de *Iodobismitol*, dont nous avons donné la constitution chimique page 306 (observations faites chez l'homme et chez les animaux de laboratoire; chez ces derniers, les analyses ont fourni un résultat positif dans 90 à 100% des cas). Toutefois, aucune recherche de contrôle n'est venue, jusqu'à présent, confirmer les constatations de HANZLIK.

VIII. Mécanisme d'action.

S'il est important de découvrir des médicaments agissant préventivement et curativement dans la syphilis, il n'est pas moins intéressant d'en préciser le mécanisme d'action. C'est à ce problème que j'ai consacré une partie de mes recherches commencées en 1907 et continuées jusqu'à présent.

Dans un travail publié en 1907, en collaboration avec McINTOSH⁴, j'ai montré, en même temps que UHLENHUTH, GROSS et BICKEL⁵, que l'*atoxyl* prévient et

¹ MANDEL: Réunion Dermatologique de Strasbourg, séance du 12 mars 1922; Presse méd., 15 avril 1922, p. 328.

² MARIE et FOURCADE: Ann. Inst. Pasteur **36**, 34 (1922).

³ HANZLIK: J. amer. med. Assoc. **98**, 537 (1932).

⁴ LEVADITI et McINTOSH: C. r. Soc. Biol. Paris **62**, 1090 (1907).

⁵ UHLENHUTH, GROSS u. BICKEL: Arb. ksl. Gesdh.amt **27**, 231 (1907).

guérit la spirillose des poules, tout en n'exerçant aucune action nocive *in vitro* sur le *Spirochaeta gallinarum*. Ce médicament provoque la disparition des spirochètes en agissant indirectement sur ces parasites, par l'intermédiaire de l'organisme. J'ai, d'autre part, publié avec YAMANOUCI¹ des résultats concernant la mécanique d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale. Là aussi, j'ai constaté que ce dérivé arsenical est inoffensif dans le tube à essai pour le *Treponema pallidum*, quoiqu'il guérisse la kérate spécifique et provoque la destruction du spirochète de SCHAUDINN *in vivo*.

Il résultait de ces recherches que les composés arsenicaux pentavalents ne détruisent pas les parasites « *directement* », comme le ferait, par exemple, un antiseptique *in vitro*, mais assurent la spirochétole ou la trypanolyse par l'intermédiaire de l'organisme auquel on les administre dans un but curatif ou préventif.

En fait, dans une série de publications datant de 1912—1913, j'ai mis en lumière cette intervention des tissus, en m'adressant surtout aux composés arséniques, tel le *dioxy-diamino-arsénobenzène* d'EHRlich et HATA. J'ai montré que lorsqu'on étudie l'efficacité thérapeutique d'un médicament spirillicide, tel le 606, par rapport à la période de l'infection récurrentielle (*Sp. Obermeieri*) où se trouve l'animal (rat) lors de l'injection médicamenteuse, on constate que la guérison, appréciée d'après la rapidité de la disparition des spirilles, est d'autant plus prompte que l'on se rapproche de la crise. En d'autres termes, *la vitesse de la stérilisation du sang est inversement proportionnelle au temps qui sépare le moment de l'injection de la crise spontanée*. Par ailleurs, on provoque une guérison relativement rapide avec des doses de médicament plus faibles, si l'on a soin de les administrer au cours de cette *période pré-critique* de la spirillose.

Je suis revenu récemment sur cette question et ai réussi à démontrer que la destruction du *Treponema pallidum* peut être précisée, dans tous ses détails au niveau des lésions spécifiques, chez les animaux traités par le bismuth. On suit pas à pas la transformation granulaire des parasites, précédant leur disparition complète.

Un problème se pose: *de quelle manière l'organisme réussit-il à transformer les médicaments spirillicides et trypanocides en leurs dérivés actifs?* J'ai résolu ce problème en m'adressant, d'une part, à des composés arsenicaux pentavalents, et, d'autre part, au bismuth.

Les nombreuses expériences réalisées avec l'As, en collaboration avec YAMANOUCI², ont été exposées dans un mémoire publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (*loc. cit.*). Elles ont montré que *certaines composés arsenicaux de constitution complexe (atoxyl et arsacétine) subissent dans l'organisme des transformations aboutissant, après réduction préalable, à la substitution de l'arsenic dans la molécule de matière protéique*. Il se forme ainsi des *toxalbumines arsénées (Trypanotoxyl)*, lesquelles peuvent être spécifiques pour chaque espèce animale, leur spécificité étant liée, d'une part, au noyau protéique, et, d'autre part,

¹ LEVADITI et YAMANOUCI: C. r. Soc. Biol. Paris **64**, 911 (1908).

² LEVADITI et YAMANOUCI: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 23 (1908). — LEVADITI, YAMANOUCI et BRIMONT: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 25 (1908). — LEVADITI: Ann. Inst. Pasteur **23**, 604 (1909).

à la quantité d'As substitué. Ces toxalbumines sont toxiques non seulement pour les éléments cellulaires de l'organisme qui les élabore, mais aussi pour les parasites qui infectent cet organisme. *Elles n'agissent pas sur les races de trypanosomes arséno-résistantes*¹. Le foie est l'organe qui se prête le mieux à la transformation *in vitro* de l'atoxyl en *Trypanotoxyl*.

Dès la découverte de la bismuthothérapie, j'ai prouvé, avec S. NICOLAU², que *les sels bismuthiques et le bismuth métallique (dépourvus de propriétés spirillicides et trypanocides in vitro), soumis à l'influence des principes réducteurs contenus dans les extraits cellulaires (Bismogène), subissent des modifications rendant le Bi apte à se fixer sur les matières protéiques de ces extraits*. Les protéines n'absorbent qu'une partie du bismuth mis à leur disposition. Il se forme ainsi un complexe colloïdal protéo-bismuthique (*Bismoxyl*), qui ne tarde pas à flocculer. La teneur métallique de ce complexe est loin d'être constante; elle varie suivant la nature de l'extrait cellulaire utilisé et la concentration initiale du milieu en *Bi*.

Tout se passe comme s'il s'agissait non pas d'une combinaison chimique, s'effectuant suivant la loi des proportions définies, mais d'un phénomène de teinture, ou de réaction inter-colloïdale. La capacité adsorptive des colloïdes protéiques à l'égard du métal paraît limitée, mais, dans les limites imposées, la quantité de *Bi* fixée est plus ou moins considérable, suivant la concentration métallique du milieu. Seul le précipité protéo-bismuthique jouit de propriétés spirillicides et trypanocides appréciables *in vitro*. L'excès de métal, resté disponible, dialyse à travers les membranes en collodion; il est inactif et peut être réactivé par le *Bismogène*. Les matières protéiques des extraits cellulaires entrent pour une large part dans la constitution du *Bismoxyl*. Celui-ci peut être considéré comme une véritable *toxalbumine bismuthique thermolabile*, analogue, du point de vue constitution et mode d'action, à la *toxalbumine arséniée* qui naît aux dépens de l'atoxyl (LEVADITI). Le *Bismoxyl* représente, dans la série bismuthique, ce que le *Trypanotoxyl* est dans la série arsenicale, avec cette différence que ce dernier n'agit *in vitro* que sur les trypanosomes, alors que le *Bismoxyl* détruit à la fois les trypanosomes et les spirilles. *Cette différence met en lumière la supériorité du bismuth sur l'arsenic, en tant qu'agent spirillicide*.

Les conclusions sus-mentionnées sont acceptées par GIEMSA³, qui considère le processus de la réactivation du bismuth comme éminemment complexe et profondément lié à la physiologie cellulaire. Par contre ni KOLLE⁴, ni KADISCH⁵, n'admettent ma manière de voir.

KOLLE injecte à 26 lapins diverses préparations bismuthiques hydrosolubles et insolubles, soit dans la musculature de l'oreille, soit dans celle de la patte, puis infecte les animaux 2 à 15 semaines après, par voie sous-scrotale, avec un virus syphilitique de passage. Aucun de ces lapins ne contracte le chancre spirochétien, alors que les témoins se contaminent dans 94 p. 100 des cas. L'action préventive du bismuth apparaît donc nettement dans ces expériences. Mais KOLLE ne pense pas qu'il s'agit là d'un véritable effet parasiticide, mais d'un simple

¹ LEVADITI, YAMANOUCI et BRIMONT: C. r. Soc. Biol. Paris **65**, 25 (1908).

² LEVADITI et NICOLAU: C. r. Acad. Sci. Paris **176**, 1189 (1923); Ann. Inst. Pasteur **38**, 179 (1924).

³ GIEMSA: Dermat. Wschr. **79**, 1567 (1924).

⁴ KOLLE: Dtsch. med. Wschr. **50**, 1074 (1924).

⁵ KADISCH: Dermat. Wschr. **82**, 369 (1926).

arrêt dans la pullulation des germes. En effet, dit-il, il suffit d'exciser à un moment donné chirurgicalement le dépôt bismuthique, pour constater, deux mois après, le développement d'un chancre tréponémique typique au point d'inoculation. Malheureusement les résultats enregistrés par KOLLE sont en contradiction flagrante avec toutes nos recherches sur la bismuthoprévention, et les constatations de FOURNIER et SCHWARTZ, dont nous parlerons en détail au chapitre de la prévention bismuthique. Ces recherches ont montré, en effet, que le bismuth non seulement s'oppose au développement du syphilome, mais, de plus, stérilise totalement le virus dans les ganglions lymphatiques périphériques, et conserve intégralement la réceptivité de l'animal lors de la réinfection.

Quant à KADISCH, seules des erreurs de technique peuvent expliquer les résultats contradictoires obtenus dans ses essais de synthèse du *Bismoxyl*.

Ajoutons que le composé protéo-bismuthique préparé avec du foie, soit avec des capsules surrénales, s'est montré éminemment actif dans la syphilis humaine, malgré sa très faible teneur métallique (FOURNIER, GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH¹).

Essayant d'approfondir encore mieux le mécanisme de la transformation des médicaments en leurs dérivés actifs, j'ai réussi, en collaboration avec T. E. ANDERSON et Mlle Y. MANIN², à mettre en lumière le rôle du *glutathion*. Nous avons montré que le *glutathion réduit est capable de provoquer, in vitro, l'élaboration du Bismoxyl*. Par ailleurs, il existe une certaine proportionnalité entre la teneur des divers organes en glutathion (dosé d'après la méthode iodométrique de TUNICLIFFE), et le pouvoir transformateur des mêmes organes à l'égard de l'atoxyl (*Trypanosoma Brucei*) et du bismutho-tartrate sodico-potassique (*Sp. gallinarum*). Toutefois, cette proportionnalité n'est pas absolue. En effet, il y a plus d'écart entre la concentration des tissus (tel le foie ou le muscle) en glutathion, qu'entre le degré de leurs facultés transformatrices.

Enfin, au fur et à mesure de la transformation, par voie d'oxydo-réduction, du Bi et de l'As, en *Bismoxyl* et en *Trypanotoxyl*, il y a consommation du glutathion contenu dans l'extrait d'organe utilisé, mais cette consommation n'atteint pas l'épuisement total, malgré l'excès de l'un ou de l'autre de ces composés métallique ou métalloïdique (Cf. également LEVADITI et HOWARD³).

Quoi qu'il en soit, la quantité de métal nécessaire pour assurer la destruction du virus syphilitique au niveau des lésions spécifiques est minime, si minime qu'il devient difficile de la déceler, à moins de disposer de méthodes de dosage d'une sensibilité extrême. En effet, j'ai montré à ce propos, en collaboration avec S. NICOLAU et Mlles SALGUES et MANIN⁴, que chez les lapins porteurs de chancres syphilitiques et traités par le bismutho-tartrate sodico-potassique, le syphilome, devenu aspirochézien par suite du traitement, contient des quantités de Bi non décelables par les procédés chimiques habituels (dosage à l'état d'oxyde de Bi). Depuis, GIRARD et FOURNEAU (*loc. cit.*) ont découvert une méthode quantitative capable de mettre en évidence un microgramme de bismuth dans les tissus ou les humeurs. L'application de cette méthode à la recherche

¹ FOURNIER, GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH: Ann. Inst. Pasteur 38, 240 (1924).

² LEVADITI, ANDERSON et Y. MANIN: Bull. Soc. Path. exot. Paris 21, 676 (1928).

³ LEVADITI et HOWARD: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 469 (1929).

⁴ LEVADITI, NICOLAU, SALGUES et MANIN: C. r. Acad. Sci. Paris 179, 939 (1924).

du métal dans les syphilomes des lapins soumis à la bismuthothérapie, m'a permis de formuler, avec GIRARD¹, les conclusions suivantes:

La destruction des tréponèmes au niveau du chancre, chez le lapin, s'opère en présence de quantités de Bi qui varient entre 1 μg et 2 μg pour la totalité du syphilome, soit entre 4 μg et 10 μg par gramme de matière sèche. Ces quantités dépassent à peine celles que l'analyse révèle dans certains tissus, tels que le foie ou le testicule. Il en résulte que *la lyse du spirochète n'exige que des traces infinitésimales de métal, aucune accumulation bismuthique ne s'effectuant au lieu même où cette lyse s'opère. La destruction des parasites sous l'influence du Bi nous apparaît comme un processus lytique, où des traces de métal remplissent le rôle d'un catalyseur, par rapport aux principes spirochéticides que l'organisme élabore à un moment donné.* On sait, en effet, que la plupart des accidents spécifiques finissent, à la longue, par se cicatriser d'eux-mêmes, les tréponèmes conservant leur vitalité aussi longtemps que persiste la lésion. Or, des quantités minimales de Hg, d'As, de Bi ou de Va accélèrent, dans des proportions considérables, cette lyse lente et progressive des parasites. L'analogie avec certains processus diastasiques, que des traces de catalyseurs métalliques ou autres amplifient, devient ainsi des plus frappantes.

L'intervention de moyens défensifs naturels dans cette destruction médicamenteuse de *Treponema pallidum* est prouvée par les recherches expérimentales que j'ai publiées récemment avec P. LÉPINE², montrant que plus le syphilome est âgé, moins il faut de Bi pour déterminer sa guérison.

IX. Accidents et incidents de la Bismuthothérapie.

1° *Douleur.* Lors des premiers essais de SAZERAC et LEVADITI et de FOURNIER et GUÉNOT, le tartrobismuthate de potassium et de sodium en suspension huileuse était généralement bien supporté et ne donnait lieu à aucune douleur. On notait, çà et là, des indurations à l'endroit de la piqûre et, très rarement, la formation de kystes huileux non suppurés, qui se résorbaient d'ailleurs spontanément. Par la suite, le sel s'est montré défectueux, en ce sens que les injections étaient douloureuses, « parfois même très douloureuses: raideur des cuisses, gêne de la marche, gêne dans le lit au point d'amener l'insomnie » (MILIAN). Il a fallu en modifier le mode de préparation et rendre la réaction du composé parfaitement neutre. Grâce à ces améliorations, le *Trépol* est devenu indolore en injection intramusculaire, tout en conservant son efficacité thérapeutique et sa concentration en Bi. On n'observe plus d'indurations, à la condition toutefois que le médicament ne fuse pas dans le tissu cellulaire sous-cutané, ce qui est facilement évitable. La douleur, cet inconvénient fâcheux du traitement au bismuth, est supprimée à l'heure actuelle, surtout depuis l'emploi des Bi-liposolubles (*Bivatol-Biliposol*).

2° *Fièvre, asthénie.* On a signalé, chez certains malades, un léger mouvement fébrile apparaissant après les premières injections de sels bismuthiques. On a observé également un état d'asthénie et d'amaigrissement (MILIAN, DUCREY³), surtout dans la clientèle privée. Ces complications n'ont pas de suites fâcheuses. La fièvre n'est que passagère. Quant à l'asthénie, elle est évitable, si l'on a soin de diminuer les doses, ou de les espacer.

¹ LEVADITI et GIRARD: C. r. Acad. Sci. Paris 180, 402 (1925). ² LEVADITI et LÉPINE: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 1068 (1929). ³ DUCREY, A.: Policlinico 29, 473 (1922).

3' *Stomatite*. Le liseré gingival, témoin de l'imprégnation de l'organisme par le *Bi*, a été observé chez l'homme dès les premiers essais de SAZERAC et LEVADITI. FOURNIER et GUÉNOT en ont entrepris l'étude et montré que ce liseré, ainsi que la *stomatite* qui parfois lui succède, sont des complications évitables et, dans tous les cas, moins graves, dans leurs suites, que la stomatite mercurielle. Chez certains sujets à dentition mauvaise, on voit apparaître des gingivites (*stomatite d'alarme* de FOURNIER) rétomolaires, médianes inférieures, périphériques, etc. Chez d'autres, qui ont reçu des doses par trop considérables de *Bi* (0 g, 40), on constate de véritables stomatites à ulcérations couvertes d'enduit diphthéroïde et accompagnées d'adénopathie. Sauf de rares exceptions, l'haleine n'est pas fétide et la salivation est modérée; pas d'albuminurie.

Le mécanisme pathogénique de la stomatite bismuthique a été précisé par MILLAN et PÉRIN¹ et par AZOULAY², qui, dans un travail documenté, conclut ainsi: « La stomatite bismuthique est une affection toxico-septique (fuso-spirillaire) survenant chez des malades ayant la dentition en mauvais état. Toxique au point de vue étiologique, septique au point de vue pathogénique, avec une mauvaise dentition comme cause occasionnelle³ ».

La fréquence de ces accidents buccaux (signalées également par HUDELO et par SIMON), a été précisée par MILLAN et PÉRIN: liseré sans gingivite, 70 p. 100; liseré avec gingivite localisée 20 p. 100; liseré avec gingivite généralisée, 5 p. 100; taches pigmentaires avec ulcérations circonscrites, 10 p. 100.

Il s'agit, en somme, d'une complication que l'on peut éviter si l'on prend soin de l'état de la bouche, et si l'on espace les injections au moindre signe alarmant; elle est sans gravité. La stomatite devient, d'ailleurs, de plus en plus rare, maintenant que l'on connaît mieux la posologie du médicament et que le mode de préparation a été amélioré. Le traitement local par des solutions antiseptiques (eau oxygénée, liqueur de Labarraque), ou par des attouchements au novarsénobenzol ou au bleu de méthylène, détermine la guérison rapide de la stomatite bismuthique.

4' *Albuminurie*. FOURNIER et GUÉNOT ont signalé de la polyurie et de légères albuminuries, qui ont guéri spontanément lorsqu'on eut soin d'espacer les piqûres, ou de les suspendre temporairement. Par contre, SIMON et LÉVY-BING⁴ parlent d'albuminuries graves; celles-ci paraissent rares et ne surviennent que chez certains sujets prédisposés. *La surveillance des fonctions rénales est donc indispensable pendant la cure bismuthique*⁵.

En outre de ces accidents de la bismuthothérapie, on a signalé la *réaction d'HERXHEIMER* (TRUFFI⁶, PASINI⁷, EHLERS⁸, ROSNER⁹, etc.), les *abcès* provoqués

¹ MILLAN et PÉRIN: C. r. méd. Soc. Hôp. Paris, 2 février 1922, No 3, 135.

² AZOULAY: Presse méd. 15 février 1922, No 13, 134.

³ DUCREY pense qu'il s'agit d'une précipitation du Bi sous forme de sulfure par l'hydrogène sulfuré de la cavité buccale.

⁴ SIMON, C. et LÉVY-BING: Soc. franç. Dermat. et Syph., janvier 1922.

⁵ MILLAN et DUCREY citent des troubles intestinaux. Ce dernier parle de deux cas de colite ulcéreuse. Aucun fait semblable n'a été enregistré par FOURNIER et GUÉNOT. Rappelons les accidents cutanés observés par ces auteurs: eczéma localisé, éruption rubéoliforme, purpura discret des membres (accidents très rares).

⁶ TRUFFI: Soc. ital. Dermat. et Syph. 1921, 16 décembre.

⁷ PASINI: Giorn. ital. Mal. vener. pelle 63, 814 (1922).

⁸ EHLERS: Presse méd. 1922, No 54, 584.

⁹ ROSNER: Wien. klin. Wschr. 1922, Nr 47, 999.

par les oxydes de Bi, et surtout les *embolies artérielles fessières*. Ces embolies avaient été observées avant l'introduction du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis, par WELANDER¹, HILDES², LESSER³, BROcq⁴, à la suite d'injections intramusculaires de mercure (sublimé). En utilisant le *Bismogénol*, FREUDENTHAL⁵ constate les mêmes embolies, et fournit la preuve de leur pathogénie après des études histologiques; il les décrit sous le nom d'*embolia cutis medicamentosa*. Mais c'est à S. NICOLAU⁶, de Bucarest, que nous devons la meilleure description clinique et une parfaite étude expérimentale de cette complication de la bismuthothérapie, que BURNIER et CARTEAUD⁷, GRAZZINI⁸, CORDIVIOLA et GUIVOY⁹, HUDELO et RABUT¹⁰, ALEXANDRATOS¹¹ ont, de leur côté, examinée. Voici, d'après BABALIAN¹², qui a consacré à la question une revue d'ensemble des plus documentée, l'aspect clinique des embolies artérielles fessières, bismuthiques ou autres:

« Elles surviennent, en général, chez des malades ayant reçu un grand nombre d'injections intramusculaires. Parfois le sujet ressent une petite sensation douloureuse au moment de la piqûre, mais le symptôme capital est la douleur intense qui suit l'injection. Puis, dans la zone de la piqûre, apparaît une éruption, se présentant sous quatre aspects différents: « *exanthème embolique local*, de FREUDENTHAL, *placard échymotique et phlycténulaire*, type JEANSELME, *dermite livéoïde et gangréneuse* de NICOLAU, et *gangrène profonde* de BARTHÉLEMY ». NICOLAU et FREUDENTHAL ont mis en lumière l'existence réelle d'embolies médicamenteuses des artères de l'hypoderme et surtout de derme, provoquant une endartérite caustique. Pratiquement, NICOLAU conclut que « *l'embolie constitue un accident parfaitement évitable, si l'on prend toutes les précautions pour s'assurer qu'on n'a pas pénétré dans la lumière d'un vaisseau* ».

Bismuthoprévention.

J'ai désigné sous le nom de « *Metalloprévention de la syphilis*¹³ » l'état réfractaire antisypilitique que confère à l'organisme réceptif l'administration de métaux, tels que le *tellure*¹⁴, le *bismuth*, l'*or*¹⁵ et le *mercure*¹⁶. Il ne sera question ici que de la bismuthoprévention.

¹ WELANDER: Arch. f. Dermat. **46**, 39 (1898).

² HILDES: Jahrbuch des bosnisch-herzegowinischen Landesspitals Serajewo. Vienne 1898.

³ LESSER: Berl. klin. Wschr. **1899**, Nr 16, 357.

⁴ BROcq: Ann. de Dermat. **1901**, 347.

⁵ FREUDENTHAL: Arch. f. Dermat. **147**, 155 (1924).

⁶ NICOLAU, S. (de Bucarest): Ann. Mal. vénér. **20**, 321 (1925).

⁷ BURNIER et CARTEAUD: Ann. Mal. vénér. **26**, 753 (1931).

⁸ GRAZZINI: Algérie méd. **1931**, No 43, 297.

⁹ CORDIVIOLA et GUIVOY: Rev. argent. Dermo-syph. **14**, 305 (1931).

¹⁰ HUDELO et RABUT: Presse méd. **32**, 312 (1924).

¹¹ ALEXANDRATOS: Les embolies artérielles. Thèse de Paris **1931**.

¹² BABALIAN: Paris méd. **79**, 236 (1931).

¹³ LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: Ann. Inst. Pasteur **42**, 105 (1928).
LEVADITI et MANIN: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 665 (1927).

¹⁴ LEVADITI, C.: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 587 (1927).

¹⁵ LEVADITI, C.: Bull. Acad. Méd. Paris **99**, 180 (1928).

¹⁶ LEVADITI, C.: et LÉPINE: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 797 (1929).

Dès les premières expériences de SAZERAC et LEVADITI¹, il fut établi que le bismuth exerçait non seulement une action curative profonde et durable dans la syphilis, mais encore la prévention des infections spirochéliennes. Ces auteurs ont montré, en effet, que l'administration par voie intramusculaire de 0 g, 05 de bismutho-tartrate sodico-potassique, pratiquée trois heures après l'inoculation du *Spirochaeta cuniculi*, entravait définitivement l'apparition des lésions préputiales (absence de spirochètes et d'accidents érosifs soixante et soixante-treize jours après l'inoculation, chez les animaux traités; papules chez le témoin, dès le seizième jour). Ultérieurement, KOLLE² essaya de préciser les conditions où s'exerce cette action préventive. Infectant des lapins avec le virus TRUFFI ou NICHOLS, deux à quinze semaines après une injection bismuthique intramusculaire, il n'obtient aucun résultat positif, et cela aussi longtemps que la radiographie révèle la présence d'un dépôt de bismuth au point d'inoculation. Toutefois, KOLLE et ses collaborateurs³ n'admettent pas que le Bi puisse exercer une action destructive réelle sur le tréponème; d'après eux, le métal déterminerait tout au plus une réaction tissulaire, dont l'effet serait un arrêt dans la multiplication du parasite. En effet, il suffit, disent-ils, d'exciser le dépôt bismuthique chez un animal n'ayant pas réagi à l'infection d'épreuve, pour constater que la tréponémose, jusqu'alors inapparente, se manifeste soit par un syphilome, soit par l'infectiosité des ganglions poplités. On conçoit aisément l'importance d'une telle conclusion: si elle se vérifiait, elle discréditerait l'efficacité thérapeutique et préventive du bismuth. Aussi certains auteurs ont-ils répété, à leur tour, ces expériences de prévention et sont arrivés à des conclusions sensiblement différentes.

FOURNIER et SCHWARTZ⁴ relatent, en 1926, des recherches expérimentales prouvant que le bismuth préserve réellement l'animal de l'infection spirochélienne pendant une durée plus ou moins longue, suivant la nature et la quantité du produit bismuthique administré. Voici les déductions de ces auteurs:

1° Les dérivés insolubles (tartrate basique de Bi; « *Trépol*), le Bi-métallique (*Néo-Trépol*) et certains composés liposolubles, injectés au lapin par voie intramusculaire, protègent l'animal d'une façon certaine contre l'infection tréponémique expérimentale;

2° L'état réfractaire, éprouvé par plusieurs inoculations successives, a varié de trois mois (pour les sels solubles), à six mois (pour les dérivés insolubles). D'une façon générale, cette durée semble proportionnelle à la quantité de bismuth injecté et en rapport avec la nature du dérivé utilisé, les sels insolubles et le Bi-métallique paraissant garder plus longtemps leur efficacité;

3° Le fait que les animaux réinoculés ont fini par contracter la syphilis, montre bien qu'ils sont restés pendant de longs mois totalement à l'abri de l'infection.

Ce fut principalement le fait que des lapins soumis à un traitement bismuthique préventif, après s'être montré réfractaires à plusieurs reprises, finissent par devenir réceptifs, qui détermina FOURNIER et SCHWARTZ à proclamer l'efficacité préventive réelle du bismuth. On pouvait, en effet, concevoir qu'un animal

¹ SAZERAC et LEVADITI: C. r. Acad. Sci. Paris 174, 128 (1922).

² KOLLE: Dtsch. med. Wschr. 50, 1074 (1924); Med. Klin. 20, 1097 (1924).

³ KOLLE: Arch. f. Dermat. 151, 274. — KOLLE u. EVERS: Dtsch. med. Wschr. 52, Nr 14, 557 (1926).

⁴ FOURNIER et SCHWARTZ: C. r. Acad. Sci. Paris 182, 545 (1926).

bismuthé, n'ayant pas réagi à plusieurs infections successives, et devenu réceptif par la suite, ait pu quand même contracter la tréponémose, sans que celle-ci se soit manifestée par des accidents visibles (*infection inapparente ou asymptomatique*).

Afin de répondre à cette objection, LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN¹ ont entrepris des expériences de métallop-révention avec le bismuth et le tellure, chez le lapin. Il résulte de leur travail que *le bismuth, administré préventivement, confère un état réfractaire antisyphilitique durable. Cet état se traduit tant par l'absence de chancre à la suite des inoculations d'épreuve (pratiquées à plusieurs reprises et à des époques plus ou moins éloignées), que par la stérilité des ganglions poplités. L'animal reste donc totalement à l'abri de la syphilis* (absence d'infection inapparente), *ce qui met le bismuth sur le même plan que les meilleurs antisyphilitiques connus*. Le bismuth leur est même supérieur, en ce sens que la durée de la prévention bismuthique dépasse de beaucoup celle de la protection par les arsénobenzènes, ou par les dérivés arsiniques administrés *per os*.

Il va de soi que *cette action préventive est en fonction de la dose de métal injectée et de la nature du composé utilisé*. Le « potentiel métallique »² rénal reflète fidèlement le degré de cette prévention. En effet, il ne suffit pas que le Bi soit présent dans les tissus pour qu'il y ait protection efficace; encore faut-il que le taux métallique des organes et, en particulier, du rein, atteigne des valeurs au-dessous desquelles nulle action prophylactique, voire même curative, ne saurait se manifester.

Il en est de même de la constitution chimique ou de l'état physique de l'élément administré. A doses égales de Bi, certains composés sont plus préventifs que d'autres (tels, par exemple, les dérivés insolubles de bismuth, par rapport au Bi-élément finement divisé). En dernière analyse, tout dépend de l'élaboration plus ou moins rapide et parfaite des complexes protéo-métalliques, lesquels assurent la spirochéto-lyse, et, par conséquent, la prévention de l'infection tréponémique.

Certaines de ces expériences ont déterminé SONNENBERG³ à entreprendre des essais de bismutho-prévention chez l'homme. L'auteur s'est servi du *magisterium bismuthi* en suspension huileuse à 10%, qu'il a injecté chaque semaine à la dose de 1 centimètre cube d'émulsion, ce qui correspond à 0 gr, 1 de Bi-métal. Ces injections ont été pratiquées à des prostituées de la ville de Lodz, exposées à des contaminations syphilitiques des plus fréquentes. En 1926—1927, il y avait dans la ville suscitée 110 filles publiques qui n'étaient pas encore contaminées. Parmi ces prostituées, 60 ont exprimé le désir d'être traitées prophylactiquement par le Bi, alors que 50 ont refusé ce traitement. Les résultats, jusqu'en juillet 1929, ont été les suivants:

Parmi les sujets non traités, au nombre de 50, on a constaté 20 cas de syphilis, alors que jusqu'à la fin 1927, deux seulement parmi les traités sont devenus syphilitiques. A ces deux femmes contaminées, se sont ajoutées plus tard trois

¹ LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, SCHOEN et MANIN: Ann. Inst. Pasteur 42, 105 (1928).

² Cf. LEVADITI et MANIN: Quantité de Bi par gramme de rein sec. C. r. Soc. Biol. Paris 96, 1388 (1927).

³ SONNENBERG: Dermat. Wschr. 85, 1638 (1927) et communication personnelle.

autres. Les observations de ces cinq cas sont des plus intéressantes. En effet, la première personne infectée s'est contaminée à la troisième injection, c'est-à-dire à une époque où l'imprégnation de l'organisme par le bismuth était manifestement insuffisante. Dans les quatre autres cas, l'infection eut lieu alors que les intéressées avaient cessé depuis plusieurs mois déjà tout traitement préventif. Voici, d'après SONNENBERG, un tableau résumant les données concernant la date de la contamination après la dernière injection bismuthique, ainsi que la durée du traitement préventif.

Tableau.

Nom.	Durée du traitement préventif	Intervalle entre la cessation des injections et l'apparition du chancre
N. A. . . .	18 mois	3 mois
A. M. . . .	30 mois	4 mois
M. A. . . .	18 mois	5 mois et demi
M. W. . . .	18 mois	4 mois

L'ensemble des essais de SONNENBERG montre que le bismuth, administré à l'homme par voie intramusculaire, exerce une action préventive antisypilitique manifeste, et qui dure aussi longtemps que l'organisme renferme des quantités suffisantes de métal.

Il nous a semblé intéressant d'entreprendre des expériences analogues sur le singe, dans le but de préciser les quatre points suivants:

1° *L'efficacité préventive du Bi chez cette espèce animale, éminemment réceptive, à l'égard du virus sypilitique;*

2° *La durée de la prévention bismuthique;*

3° *Le rapport entre la quantité de Bi présente dans le rein (potentiel bismuthique) et l'efficacité préventive de ce métal;*

4° *L'action stérilisante profonde appréciée d'après la virulence des ganglions lymphatiques.*

Nos expériences, faites en collaboration avec P. LÉPINE¹, ont été disposées de la manière suivante: neuf singes de l'espèce *Macacus rhesus*, ont reçu, à des intervalles réguliers, des injections intramusculaires de Bi, soit sous forme d'oxycarbonate en suspension huileuse (10%), soit sous forme de bismuth liposoluble (α -carboxéthyl- β -méthyl-nonoate basique de bismuth, ou *Bivatol-Biliposol*). La quantité de Bi injectée par kilogramme était variable et souvent supérieure à celle administrée à l'homme².

Les animaux ont été inoculés, par scarification de l'arcade sourcilière, avec du virus provenant de chancres humains riches en tréponèmes. A chaque inoculation, nous avons eu soin de prélever le matériel virulent sur plusieurs malades simultanément.

Ces expériences ont montré que le bismuth, administré à des singes catarrhiniens inférieurs, soit sous forme de sel insoluble (oxycarbonate), soit sous forme de com-

¹ LEVADITI et LÉPINE: Bull. Soc. franç. Dermat. 37, 927 (1930).

² En général trois fois supérieure à la dose injectée à l'homme (0 g, 008 Bi au lieu de 0 g, 0027 pour l'oxycarbonate; 0 g, 004 au lieu de 0 g, 0013 pour le Bi liposoluble).

posé liposoluble (α -carboxéthyl- β -méthyl-nonoate basique de Bi, *Bivotol-Biliposol*), confère un état réfractaire antisypilitique pouvant durer 192 jours. Les animaux résistent à de nombreuses inoculations infectantes pratiquées par voie cutanée, et restent totalement à l'abri de la contamination, attendu que leurs ganglions lymphatiques sont dépourvus de virulence.

Or, il était intéressant de vérifier ces données sur une espèce animale dont la réceptivité à l'égard du virus sypilitique fût en tous points comparables à celle de l'homme, en l'occurrence, le Chimpanzé (*Toroglogytes niger*) (Cf. les recherches de METCHNIKOFF et ROUX¹). Nous avons, avec P. LÉPINE², réalisé une telle expérience prouvant qu'un Chimpanzé, auquel il a été administré 0 g, 358 de Bi (*Biliposol*) en 12 injections de 0 g, 02 à 0 g, 03 Bi (soit 0 g, 004 de Bi par kilogramme), est resté à l'abri de l'infection sypilitique, malgré qu'il ait été soumis à quatre inoculations de *virus humain* les 33°, 69°, 92° et 133° jours. Cent quarante-cinq jours après la dernière piqûre bismuthique, le muscle, au point d'injection, montrait un foyer inflammatoire chronique et un dépôt de graisse sous forme de fines gouttelettes incluses dans les éléments mononucléaires, dépôt totalement dépourvu de Bi. L'analyse chimique, pratiquée par Mlle Y. MANIN (méthode de GIRARD et FOURNEAU), a révélé 14 μ g de Bi par gramme de rein, 2 μ g par gramme de foie et *nulle trace de métal dans le muscle, la rate et le poumon*.

Ainsi, à la condition de maintenir l'organisme du Chimpanzé sous une « pression » métallique suffisamment élevée, le *Bivotol-Biliposol*, administré à la dose de 0 g, 004 Bi par kilogramme, confère une immunité antisypilitique radicale, quelle que soit la fréquence des inoculations infectantes et malgré la haute activité pathogène du virus inoculé.

Que conclure de l'ensemble de ces constatations expérimentales et de l'application humaine réalisée par SONNENBERG, sinon que la *bismuthoprévention* est une arme capable, si elle était bien employée, d'empêcher la propagation de la syphilis, et peut-être d'exterminer à tout jamais le fléau sypilitique. Mais, pour qu'un tel rêve puisse se réaliser (et il est réalisable, j'en ai la ferme conviction), il faudrait que les pouvoirs publics, les syphiligraphes et les hygiénistes eussent foi dans les méthodes de prophylaxie antisypilitique, et, en particulier, dans la métallo prévention par le bismuth³. C'est là le noeud de la question. Or, souvent le plus regrettable scepticisme règne dans ce domaine, comme dans bien d'autres branches de l'hygiène prophylactique. Contre un tel scepticisme, la science expérimentale ne peut rien. Seule une propagande persévérante pourrait le dissiper; si elle réussit, nos efforts n'auront pas été vains.

Menthon St. Bernard, 13 sept. 1932.

¹ METCHNIKOFF et ROUX: Ann. Inst. Pasteur 19, 673 (1905).

² LEVADITI et LÉPINE: C. r. Acad. Sci. Paris 192, 66 (1931).

³ En réalité, il n'en est rien. Une seule observation négative, quoique incomplète, telle l'observation de M. PINARD (Bull. Soc. franç. Dermat. 1930, No 7, 933) suffit aux adversaires de la méthode.

VI. Die Hygiene des Kraftfahrwesens.

Von

J. G. SLEESWIJK und W. M. M. PILAAR - Delft.

(Aus dem Hygiënisch Laboratorium der Technische Hoogeschool, Delft.)

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
A. Allgemeines	329
B. Die Zusammensetzung der Auspuffgase	333
1. Faktoren, welche die Zusammensetzung der Auspuffgase beeinflussen	333
2. Untersuchungen über die Zusammensetzung der Auspuffgase	336
3. Giftige Bestandteile der Auspuffgase	339
4. Methoden der Unschädlichmachung der Auspuffgase	340
C. Physiologische Erscheinungen beim Einatmen kleiner Mengen Auspuffgases	345
1. Der Einfluß des Kohlenoxyds auf den menschlichen Organismus	345
2. Erscheinungen beim Einatmen kleiner Mengen Kohlenoxyd von Menschen	348
3. Physiologische Erscheinungen beim Einatmen verdünnten Auspuffgases	351
4. Die chronische Auspuffgasvergiftung	354
D. Die Verunreinigung der Straßenluft durch Auspuffgase	358
E. Die Verunreinigung der Luft in Garagen	362
1. Literaturübersicht	362
2. Die Verbesserung der hygienischen Verhältnisse in Garagen	365
F. Das Vorkommen von Auspuffgas in geschlossenen Automobilen und Autobussen	367
1. Ergebnisse der Untersuchungen	367
2. Die Ventilation in geschlossenen Kraftwagen	371
Literatur	372

A. Allgemeines.

Die Hygiene des Kraftfahrwesens ist eine der Fragen, die in den letzten Jahrzehnten, als Folge der sich immer mehr entwickelnden modernen Technik, große Bedeutung erlangt hat. Als am Ende des vergangenen Jahrhunderts das Automobil seinen Einzug als ein technisch noch sehr unvollkommenes Fahrzeug hielt, dachte wohl keiner daran, welche ungeheure Umwälzung dies einmal im Verkehrsleben verursachen würde. Hauptsächlich nach dem Kriege erlebte die Fabrikation des inzwischen sehr verbesserten Automobils einen gewaltigen Aufschwung. Nach den Statistiken des Handelsministeriums der Vereinigten Staaten gab es auf der Welt am 31. Dezember 1931 insgesamt 35 058 378 Kraftfahrzeuge, was einem Automobil auf 57 Einwohner entspricht. Hiervon waren 29 083 480 Tourwagen, 358 139 Autoomnibusse und 5 616 759 Frachtwagen. Von den verschiedenen Ländern gehen die Vereinigten Staaten mit 25 814 103 Kraftwagen (1 auf 4,7 Einwohnern) voran, dann kommen:

Frankreich	mit	1 722 368	Automobilen
England	„	1 562 553	„
Kanada	„	1 206 836	„
Deutschland	„	611 210	„
Australien	„	525 846	„

Neben den unschätzbaren Vorteilen, die das Automobil uns bietet, bestehen leider große Gefahren, so daß es gerechtfertigt erscheint, von der Hygiene des Automobilverkehrs zu reden. Im allgemeinen umfaßt dieses Thema alle gesundheitsschädigenden Faktoren, denen der Mensch durch den Automobilverkehr unterworfen ist und deren Beseitigung zu den Aufgaben der Hygieniker gehört. Außerdem bilden die zahllosen Unglücksfälle bei weitem die größte Gefahr, die das Automobil verursacht. Die Verbesserung soll hier mittels einer guten Verkehrsregelung, einer strengen Prüfung der Kraftwagenführer, Vermeidung des Alkoholgebrauches, vornehmlich aber durch Erziehung des Publikums erzielt werden.

Außerdem gibt es noch verschiedene andere Schädlichkeitsfaktoren, wie erstens den Einfluß der Bewegung auf den Menschen. Es existieren zahlreiche Personen, die während einer Fahrt im Automobil, im Zug oder in der Straßenbahn unwohl werden; ganz besonders aber hat auch die Erschütterung in Autoomnibussen auf diese Personen eine nachteilige Wirkung. Selbstverständlich ist dies eine Frage der individuellen Empfindlichkeit, aber bei weitem nicht immer wird diese durch physische Schwäche verursacht; vielmehr ist die Ursache in einer labyrinthären Störung zu suchen, die natürlich als Folge von Schwächezuständen auftreten kann. Die Erscheinung wird noch komplizierter durch gleichzeitig eintretende Faktoren, wie Ermüdung und das Zusammensein zahlreicher Personen in einem geschlossenen Raum mit der dadurch verursachten Luftverschlechterung, wie Änderungen in Temperatur, Feuchtigkeit und eventuell die Anwesenheit der vielumstrittenen Anthropotoxine.

Ein nicht zu unterschätzender nachteiliger Faktor liegt in dem hauptsächlich in Großstädten von dem Automobilverkehr verursachten Lärm. Viel mehr als nötig ist, benutzen im Allgemeinen die Kraftwagenführer die Signalvorrichtungen; weiter verursachen auch die Motorräder fast immer einen sehr störenden Lärm. Man behauptet wohl, daß auf die Dauer eine Gewöhnung eintrete. Zum Teile ist das vielleicht richtig; man denke aber an die von SPITTA (1) angeführte Erkenntnis des großen Physiologen RUBNER: Die Gewöhnung beruht auf dem Verschwinden der akuten Symptome und bildet noch keinen Beweis für das Unschädlichwerden der Reize. Schon sind in den Großstädten verschiedener Länder Messungen des Straßenlärms ausgeführt¹. Es wäre wünschenswert, daß Polizeivorschriften den Straßenlärm soweit wie möglich beschränken; die vielen Neurastheniker der Großstädte würden von diesen Maßnahmen nur Vorteil haben.

Von hygienischen Gesichtspunkte ist auch das Aufwirbeln von Straßenstaub durch die Automobile, besonders bei sehr trockenem Wetter, zu verurteilen. Dies ist wieder in den Großstädten am nachteiligsten wegen des großen Mikrobengehaltes des Straßenstaubes. Die Staubbekämpfung z. B. mittels Chlorcalcium ist sehr zu empfehlen; besser ist noch die Anlage einer staubfreien Wegdecke.

Die Möglichkeit einer Erkältung und Entzündung der Atemwege hatte besondere Bedeutung in der Zeit, als es noch größtenteils offene Wagen gab. Jetzt ist dieser Punkt nicht mehr wichtig, da weitaus die meisten Automobile geschlossene Karosserien haben.

¹ Ein geeigneter Apparat für Messungen von Lärmintensitäten ist der Schallmesser von BARKHAUSEN. Z. Verein dtsh. Ing. 71, 1471 (1927).

Ein nachteiliger Umstand bei häufig chauffierenden Personen ist die sitzende Körperhaltung. Das Fehlen der körperlichen Anstrengung, durch die ja die Atmung vertieft, die Blutzirkulation gesteigert und die Digestion stimuliert werden, bedeutet namentlich im vorgerückten Alter einen großen Mangel. Man sollte diesen Nachteil durch systematische Körperbewegung wieder ausgleichen.

Ganz besondere Aufmerksamkeit verdienen die Gefahren, die durch das Einatmen schädlicher gasförmiger Stoffe auftreten, die eine Rolle im Automobilbetrieb spielen. Zu diesen Stoffen rechnen wir:

1. den Brennstoff (Benzin, Benzol usw.),
2. schädliche Stoffe, die zum Brennstoff hinzugefügt werden,
3. die Auspuffgase der Motore.

Die allgemeine Wirkung der Kohlenwasserstoffe des Brennstoffmaterials ist die Fettlöslichkeit. Das Lecithin und Cholesterin der Zellen werden gelöst. Zerstörend ist der Einfluß auf die Lipoidsubstanz des Gehirns, wodurch Betäubung, Lähmung und Narkose eintreten können. Die zyklischen Kohlenwasserstoffe sind giftiger als die aliphatischen. Namentlich Benzol verursacht außer den genannten Erscheinungen noch das Auftreten von Krämpfen und Lungenentzündungen. Die meisten Benzin- und Benzoldampfvergiftungen stammen aber aus der chemischen Industrie; es ist jedoch unrichtig, daß, wie LION schreibt, im Automobilbetrieb Vergiftungen durch Brennstoffdämpfe nicht vorgekommen sind. Dank der in den letzten Jahren getroffenen Sicherheitsmaßnahmen (Benzinpumpen) kommen Vergiftungen mit den jetzt gebräuchlichen Benzin, welche außerdem nur wenig flüchtige Bestandteile erhalten, nur selten vor.

Hinsichtlich des zweiten Punktes ist vor einigen Jahren sehr viel über Bleitetraäthyl geschrieben worden, das von den Chemikern der „General Motors Company“ als Antiklopfmittel empfohlen wurde. (Die Verwendung von Antiklopfmitteln macht eine höhere Kompression und den Gebrauch schwereren Benzins möglich.) Das Bleitetraäthyl selbst ist tatsächlich, wie alle organischen Bleiverbindungen, außerordentlich giftig, und kann schon durch Einwirkung auf die vollkommen unbeschädigte Haut sehr ernsthafte Vergiftungen verursachen. In dem mit Bleitetraäthyl versehenen Benzin (dem sog. Äthylgasolin oder Äthylbenzin), ist es aber in einer Verdünnung von 1 auf 1500 enthalten. Zu diesem Äthylbenzin werden weiter ein Farbstoff, der das behandelte Benzin erkennbar macht und eine Halogenverbindung (Äthylendibromid oder Trichloräthylen), die das Blei in Bleibromid oder -chlorid umwandelt, hinzugefügt. Die größte Gefahr besteht in den Fabriken, wo das Bleitetraäthyl angefertigt und mit dem Benzin vermischt wird. Anfänglich sind in den Fabriken in Ohio und New Jersey eine Anzahl Todesfälle durch Bleivergiftungen vorgekommen; später wurde jedoch die Herstellung verbessert.

Man fürchtete eine Gefahr für die Gesundheit der Bevölkerung, wenn der schwere bleihaltige Staub von den Automobilen selbst aufgewirbelt würde und sich die Fußgänger wegen der kumulativen Wirkung chronische Bleivergiftungen zuziehen könnten.

In Amerika ist eine Untersuchung über die Vergiftungsgefahr durch Äthylbenzin von dem U. S. Bureau of Mines angestellt worden. Verschiedenen Tierarten ließ man verdünnte Auspuffgase von Motoren, die mit Äthylbenzin getrieben wurden, einatmen. Man beobachtete die Tiere 8 Monate lang bei einer

täglichen Einatmungszeit von 3—6 Stunden. Symptome von Bleivergiftung konnten jedoch nicht festgestellt werden.

Weiter ist von dem „U. S. Government Committee“ eine Untersuchung von Kraftwagenführern und Garagenpersonal über den Bleigehalt der Faeces und das Vorkommen punktierter roter Blutkörperchen angestellt worden. Es zeigte sich, daß nach einer Verwendung des Äthylbenzins während 2 Jahren bei Kraftwagenführern keine Bleiabsorption beobachtet werden konnte. Für Garagenpersonal, das in Kraftwagenhallen, wo Äthylbenzin verwendet wurde, arbeitete, war die Absorption etwas größer als für die übrigen, jedoch viel weniger als für Arbeiter in Bleiweißfabriken, indem im Gegensatz mit diesen letzteren, keine deutlichen klinischen Symptome von Bleivergiftung gefunden wurden. Analoge Befunde wurden bei der Blutuntersuchung in bezug auf den Gehalt an punktierten roten Blutkörperchen beobachtet. Man konnte im Garagenstaub bis zu 22 mg Blei per Gramm nachweisen, aber eine Beziehung zwischen dem Bleigehalt des Staubes und dem eventuell gebrauchten Äthylbenzin war nicht festzustellen. Das Komitee fand keine Gründe, die Verwendung des Äthylbenzins als Motorbrennstoff zu untersagen, vorausgesetzt jedoch, daß die Distribution und der Verbrauch durch geeignete Vorschriften kontrolliert werden sollte.

In England hat ein besonderes Komitee für das Gesundheitsministerium im Jahre 1928 ein „Interim Report“ und im Jahre 1930 ein „Final Report“ veröffentlicht, in denen die Unschädlichkeit des Bleibenzins bestätigt wird. Dieses Londoner Komitee hat ausgedehnte Untersuchungen angestellt über den Bleigehalt des Harns zahlreicher Personen, den Straßen- und Garagenstaub, das Schmieröl, die Niederschläge in Motorzylindern und Auspuffröhren, die Gefahr des Einatmens des Dampfes von Bleibenzin durch Sudeln desselben, die Bestimmung des Bleies in der Luft und den Lungen, die Möglichkeit der Bleiabsorption durch die Haut und schließlich die Möglichkeit des Nachweises einer Verwendung von Bleibenzin durch den Geruch der Auspuffgase. Die Resultate des Schlußberichtes werden in folgendem kurz erwähnt:

1. Kleine Mengen flüchtiger und bedeutende Mengen nicht flüchtiger Bleiverbindungen wurden im Öl der mit Bleibenzin getriebenen Automobilen nachgewiesen. Keine Gefahr von Bleiabsorption durch die Haut ist zu fürchten, wenn dieses Öl die Hände beschmutzt.

2. Die Zylinder und Auspuffröhren von mit Bleibenzin getriebenen Automobilen enthalten nur winzige Spuren flüchtigen Bleies, jedoch große Mengen nicht flüchtigen Bleies. Wegen der Klebrigkeit der Absetzungen ist wenig Gefahr für die Verbreitung des staubförmigen Bleies in die Atmosphäre zu fürchten.

3. Es braucht keine ernsthafte Gefahr für Bleivergiftung durch Sudeln des Bleibenzins befürchtet zu werden, selbst nicht in geschlossenen Räumen, wie Garagen und Reparaturwerkstätten. Falls genügende Ventilation vorhanden ist, ist die Gefahr des Sudelns gering.

4. Bei allgemeiner Verwendung des Bleibenzins wird die Bleimenge, die bei sehr lebhaftem Verkehr in den Luftwegen und Lungen der Chauffeure zurückgehalten wird, wahrscheinlich 0,2 mg pro Tag nicht überschreiten. Die Fußgänger werden noch viel geringere Mengen einatmen. Weder die Chauffeure noch die Fußgänger werden deshalb wahrscheinlich toxische Bleimengen einatmen, selbst wenn während des Accelerierens der Motore eine Rauchentwicklung auftritt.

5. Ein Gemisch, äquivalent mit 7 ccm Bleibenzin, wurde täglich auf die rasierte Haut von Versuchstieren gebracht; nach 130 Tagen zeigten sich keine Krankheitssymptome. Garagarbeiter, die Reparaturen verrichten oder Tanks füllen, werden also keine Gefahr zu fürchten haben.

6. Der Geruch von mit Luft verdünnten Auspuffgasen der mit Bleibenzin betriebenen Motore ist nicht von dem der anderen Brennstoffe zu unterscheiden.

Also wird selbst bei ausgedehnter Verwendung des Bleibenzins keine Gefahr für Verkehrspolizisten und Kraftwagenführer vorhanden sein. Auch in genügend ventilierten Garagen ist keine Gesundheitsgefahr durch Auspuffgase oder verdampftes gesudeltes Blei-

benzin vorhanden; selbst wenn eine solche in Betracht käme, wäre sie immer noch viel geringer als die CO-Gefahr. Weiter ist die Absorptionsgefahr des Bleibenzins durch die Haut zu vernachlässigen. Das Komitee weist jedoch auf die Notwendigkeit hin, Vorkehrungen zu treffen zur Vermeidung des Sudelns und um das Bleibenzin nicht für andere Zwecke als für Motorbrennstoff zu verwenden.

In England wird das Bleibenzin schon seit einigen Jahren unter dem Namen „Ethyl Petrol“ verkauft. Auch in Holland wird es jetzt verwendet.

Bei weitem am wichtigsten ist der dritte Punkt, die Gefahr sowohl einer akuten als auch chronischen Vergiftung durch die Auspuffgase. Dabei spielen jetzt nur noch die Benzinmotore eine bedeutende Rolle; die Rohölmotore des Dieseltypus, die für schwere Kraftwagen wohl Zukunft zu haben scheinen, kommen verhältnismäßig nur noch wenig vor. Es hat sich erwiesen, daß der Verbrennungsvorgang im Dieselmotor sich ganz anders wie im Benzinmotor gestaltet (vgl. MEYER). Indem in einem Benzinmotor bei unvollständiger Verbrennung Kohlenoxyd gebildet wird, enthalten die Auspuffgase beim Dieselmotor in diesem Fall fast ausschließlich freien Kohlenstoff.

Die Direktion des städtischen Omnibusdienstes in Manchester hat eine Untersuchung über die Zusammensetzung der Dieselauspuffgase anstellen lassen. Es ergab sich hier ein Kohlenoxydgehalt von höchstens 0,2%, während ein Omnibus mit Benzinmotor bis 8% zeigte.

A priori ist es zu erwarten, daß die Vergiftungsgefahr durch Auspuffgase in zunehmendem Maße vorhanden ist in:

- a) den Straßen,
- b) geschlossenen Automobilen, bzw. Autoomnibussen,
- c) Garagen und Werkstätten.

Die weiteren Teile unserer Veröffentlichung sind ganz den Auspuffgasen gewidmet. Wir werden hier einige theoretische Betrachtungen und die Ergebnisse einer großen Anzahl neuerer Untersuchungen auf diesem Gebiete erörtern. Es sind auch Resultate darunter, die wir durch unsere eigenen experimentellen Studien in Holland erzielt haben. In einigen holländischen Großstädten haben wir seit einigen Jahren mittels Luft- und Blutanalysen einen Eindruck von den hygienischen Verhältnissen auf diesem Gebiete erhalten.

B. Die Zusammensetzung der Auspuffgase.

1. Faktoren, die die Zusammensetzung der Auspuffgase beeinflussen.

Die Auspuffgase der Automotoren bestehen aus den Verbrennungsprodukten des Brennstoffes und zum Teil auch des Schmieröls, das zum Schmieren der Zylinder benutzt wird. Als Brennstoff für Kraftwagenmotore wird fast allgemein Benzin verwendet. Dieses besteht hauptsächlich aus einem Gemisch von gesättigten alifatischen (Paraffinen) und von cyclischen Kohlenwasserstoffen (Naftenen und Aromaten) und ergibt bei vollständiger Verbrennung nur Kohlendioxyd und Wasser. Dies wäre für einen Explosionsmotor die günstigste Sachlage, sowohl vom wirtschaftlichen, wie vom hygienischen Gesichtspunkt. Bei unvollständiger Verbrennung von Benzin, wobei also Produkte entstehen, die noch der Oxydation zugänglich sind, geht ein Teil des calorischen Wertes des Brennstoffes für das Verrichten mechanischer Arbeit im Motor verloren. Außerdem werden bei der unvollständigen Verbrennung Produkte gebildet, die bei Einatmung den menschlichen Organismus erheblich schädigen können. Die Haupt-

schuld entfällt hierbei auf das höchst giftige Kohlenmonoxyd. Es ist deshalb sowohl von technischer, wie von hygienischer Bedeutung, einen möglichst vollständigen Verbrennungsvorgang anzustreben. In der Praxis gibt es aber fast immer Umstände, die einen solchen Vorgang mehr oder weniger stören.

In erster Linie spielt wohl das Mischverhältnis von Brennstoff und Luft eine Rolle. Die gegenwärtig gebräuchlichen Benzine enthalten durchschnittlich 85—86% Kohlenstoff und 14—15% Wasserstoff, woraus eine einfache Berechnung lehrt, daß zur vollständigen Verbrennung von 1 kg Benzin theoretisch eine Luftmenge von etwa 15 kg benötigt ist. Jedoch darf man nicht erwarten, daß bei einem solchen Mischverhältnis von 1 auf 15 eine vollständige Verbrennung des Benzins erzielt wird; dazu ist ein bestimmter Luftüberschuß notwendig, der einem Mischverhältnis von etwa 1 auf 18 entspricht. Die Ursache liegt zum Teil in den sich in den Zylindern befindenden kleinen Mengen Öldampf, der zur Vermeidung von Kohlenstoffausscheidung verbrennen muß; besonders aber ist die Ursache in der Tatsache zu suchen, daß das Benzin-Luftgemisch, das in die Zylinder angesaugt wird, nie vollkommen homogen ist; dafür ist die Zeit, die zwischen der Bildung des Gemisches und seiner Verbrennung verläuft, zu kurz (bei einer Drehzahl von 2400 soll der Zylinder in $\frac{1}{80}$ Sekunde gefüllt sein). Will man alle Teile des Gemisches zu vollständiger Verbrennung bringen, dann wird mehr Luft erforderlich sein als die durchschnittliche Zusammensetzung des ganzen Gemisches angibt (VAN DORP).

Um die Bildung des Kohlenoxyds in den Auspuffgasen zu vermeiden, soll man deshalb den Carburator derart einstellen, daß das Verhältnis Luft: Benzin möglichst günstig ist¹. Der Umstand, daß in den meisten Fällen Kohlenoxyd in Auspuffgasen vorkommt, beweist aber wohl, daß der zur vollständigen Verbrennung benötigte Luftüberschuß gewöhnlich nicht erzielt wird. Dies ist folgendermaßen zu erklären:

Es ist bekannt, daß bei sparsam eingestelltem Carburator (z. B. 1:18) zwar an Benzin gespart, jedoch nicht die größte Leistungsfähigkeit des Motors erreicht wird. Der für vollständige Verbrennung erforderliche Luftüberschuß verdünnt das Explosionsgemisch derart, daß die Verbrennungstemperatur und damit die auf die Kolben ausgeübte Kraft viel geringer ist, als bei einem brennstoffreichen Gemisch. Es könnte sich somit der Fall ergeben, daß ein Automobilmotor bei plötzlich erhöhter Belastung, z. B. beim Ersteigen einer Anhöhe oder beim Starten mit voller Ladung, den Dienst versagt. Für höhere Belastung müßte der Carburator auf ein Explosionsgemisch durch das die maximale Leistungsfähigkeit erreicht wird (1:12), eingestellt werden. An vielen Carburatoren trifft man einen sog. Korrektor oder eine andere Vorrichtung an, die von der Stelle des Führers reguliert wird, wodurch der Carburator zeitlich auf ein ärmeres oder reicheres Gemisch eingestellt werden kann. Selbst wenn eine solche Vorrichtung vorhanden ist, so hat schon das mehr oder weniger weitläufige

¹ Natürlich hat dies seine Grenzen, da ja die Explosionsgeschwindigkeit bei zunehmendem Luftüberschuß immer kleiner wird, was schließlich zu einem Rückschlag der Entzündung durch den Carburator führen kann. Die Ursache hierfür ist in dem Umstande zu suchen, daß noch nicht alles Gas verbrannt ist, wenn sich das Ventil für den folgenden Einlaßschlag öffnet. Die Flamme schlägt dann durch das Einlaßrohr zurück. Je ärmer das Explosionsgemisch wird, desto größer ist die Gefahr des Rückschlags. Dieser tritt jedoch nur bei Gemischen mit sehr großem Luftüberschuß ein.

Manoevrieren während der Fahrt zur Folge, daß von vielen Chauffeuren bequemlichkeitshalber der Carburator auf Höchstleistung des Motors eingestellt wird, wobei also ein Brennstoffüberschuß erzielt wird; das Resultat ist dann unvollständige Verbrennung des Benzins und ein hoher Kohlenoxydgehalt des Auspuffgases. Es kommt noch hinzu, daß viele Kraftwagenführer das Einstellen des Carburators gar nicht verstehen oder nachlässig behandeln. Nicht selten werden selbst die Düsen ausgebohrt, um eine kräftigere Wirkung zu erzielen.

Die Temperatur hat auch einen Einfluß auf die Zusammensetzung des Brennstoffgemisches. Bei höherer Temperatur sind nämlich die Viscosität des Benzins und das spezifische Gewicht der Luft geringer, so daß das Mischverhältnis bei derselben Carburatorabstellung reicher wird als bei niedrigerer Temperatur.

Bei sehr geringer Belastung und beim Starten (besonders mit kaltem Motor), ist ein sehr großer Brennstoffüberschuß notwendig. Dieser Überschuß wird in den meisten Carburatoren mittels einer gesonderten Leerlaufdüse (sog. „Ralenti“) erreicht. Ein hoher Kohlenoxydgehalt ist deshalb immer bei Leerlauf und beim Starten zu erwarten, besonders wenn mittels Flottern oder Verwendung von einer sog. „Choke“ das Gemisch noch angereichert wird. Auch beim Übergang von Leerlauf auf höhere Belastung wird meistens automatisch vom Carburator eine größere Brennstoffmenge abgegeben. Dies ist bei fahrenden Automobilen an der Rauchentwicklung aus dem Auspuffrohr nach plötzlichem Accelerieren des langsam fahrenden Wagens oft deutlich zu erkennen.

In bezug auf die Vollständigkeit der Verbrennung spielt neben dem Reichtum auch die *Homogenität* des Gemisches eine wichtige Rolle. Ein Luftüberschuß kann noch eine unvollständige Verbrennung ergeben, wenn die Verstäubung des Benzins schlecht ist. Hier ist die Konstruktion des Carburators und auch des Motors selbst maßgebend. Die neueren Carburatoren mit mehrfachem Verstäuber verdienen alle Empfehlung. Es kann selbst vorkommen, daß einige Zylinder ein zu armes, andere ein zu reiches Gemisch bekommen, wodurch eine reichere Carburatorabstellung notwendig ist, als bei gleichmäßiger Verteilung des Benzins. Hierauf ist hauptsächlich die Form des Einführrohres von Einfluß. Die Verwendung der sog. „Wirbelköpfe“ der Zylinder garantiert eine gute Mischung von Luft und Benzin, wodurch in zweifacher Hinsicht eine vollständigere Verbrennung erreicht wird. Erstens verbessert sich die Homogenität des Gemisches und außerdem werden während der Expansion die verbrennenden Gase jedesmal der kühlenden Wirkung der Zylinderwände entzogen. Auch wird die Geschwindigkeit des Verbrennungsvorganges dadurch vermehrt.

Zu spät gestellte Entzündung kann gleichfalls eine Ursache der unvollständigen Verbrennung darbieten.

Außer von den genannten Ursachen ist die größere oder geringere Giftigkeit der Auspuffgase auch von dem benutzten Brennstoff und Schmieröl abhängig (vgl. WOLFF).

In der ersten Zeit des Automobilismus, als die Nachfrage des Brennstoffes noch gering war, wurden ausschließlich die leichteren Benzine (Kochgrenze z. B. 20—100°) gebraucht. Diese sind in den letzten Jahren so teuer geworden, daß man zur Verwendung schwererer Benzine (Kochgrenze 55—225°) übergegangen ist; diese enthalten nur noch so viele flüchtige Bestandteile, wie für das Anschlagen des kalten Motors nötig ist. Vom hygienischen Gesichtspunkt

aus ist das leichtere Benzin vorzuziehen. Dieses ist nämlich leicht vergasbar, während die Geschwindigkeit des Verbrennungsvorganges größer, und also die Neigung zum Bilden halbverbrannter Produkte geringer ist als bei dem schweren Benzin¹. Noch ungünstiger als letzteres ist in dieser Hinsicht das Benzol, das in Deutschland viel als Motorbrennstoff verwendet wird; da die cyclischen Kohlenwasserstoffe weniger leicht entflammbar sind, besteht bei Benzol eine größere Gefahr für unvollständige Verbrennung. Die Abstimmung des Carburators muß hier mit größerer Sorgfalt geschehen. Beim Übergang von Benzin auf Benzol muß außerdem eine engere Düse gewählt werden. Jeder Brennstoff erfordert eine andere Carburatoreinstellung.

Eine zweite Quelle für die Bildung unerwünschter Produkte in den Auspuffgasen ist die Schmierung der Zylinder. Während der CO-Gehalt der Auspuffgase hauptsächlich durch ein zu reiches Benziningemisch verursacht wird, bewirkt die Vergasung und unvollständige Verbrennung des Schmieröls vor allem Bildung von Rauch und übelriechenden Stoffen. Das Schmiermaterial, ein mineralisches, bisweilen auch ein fettes Öl, das mit den erhitzten Zylinderwänden in unmittelbare Berührung kommt, muß hohen Anforderungen bezüglich der Flüchtigkeit und des Entflammungspunktes genügen. Auch zu reichliche Schmierung soll vermieden werden. Ausgenutzte Zylinder oder Kolbenfeder zeigen das sog. „Ölpumpen“, wodurch zu viel Öl in den Verbrennungsraum geschafft wird; dadurch entstehen stark rauchende Auspuffgase. Bei Verfaulung der Zündkerzen, wie sie besonders bei Leerlauf und einem reichen Gemisch durch Verrußen und Verölen auftritt, kann das Funken zeitweise oder stets verhindert werden, infolgedessen bleibt die Verbrennung in dem betreffenden Zylinder aus und die nicht verbrannten Bestandteile vermischen sich mit den Verbrennungsgasen.

Besondere Aufmerksamkeit soll auch dem Wasserkühlsystem geschenkt werden; bei ungenügender Kühlung durch eine zu geringe Wassermenge oder eine dicke Kesselsteinschicht kann eine gefährliche Überhitzung der Zylinder und somit eine Vergasung des Schmieröls verursacht werden. Andere Ursachen der Überhitzung, die gleichfalls die Folgen fehlerhafter Behandlung oder ungenügenden Unterhaltes sind, z. B. zu spät gestellte Entzündung, ein verstopfter Knalltopf oder das Klopfen des Motors, sollen vermieden werden.

2. Untersuchungen nach der Zusammensetzung der Auspuffgase.

Ausgedehnte Untersuchungen neueren Datums sind von KEESER u. a. in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt und der I.-G. Farbenindustrie AG. angestellt worden.

Es ergab sich, daß die Verbrennung in verschiedenen Motoren fast gleichartig verlief; es traten nur geringe quantitative Unterschiede auf. Einige Zahlen dieser Untersuchung werden in folgender Tabelle angeführt.

Verschiedene Brennstoffe lieferten eine beinahe gleiche Zusammensetzung der Auspuffgase. Jedoch änderte sich die quantitative Zusammensetzung bei verschiedenen Motorbedingungen beträchtlich; größere Belastung ergab eine vollständigere Verbrennung, wie aus obengenannten Zahlen deutlich ersichtlich ist.

¹ Jedoch bietet das jetzt gebrauchte Benzin keine Beschwerden infolge der verbesserten Motorkonstruktion, der höheren Kompression, der verbesserten Carburierung und der Verwendung der sog. „Wirbelköpfe“.

		CO ₂ %	CO %	O ₂ %	H ₂ %	CH ₄ %
Leerlauf 1000 Touren	Hanomag 1 Zyl.	7,7	5,2	1,6	—	—
	Adler 4 „	8,5	8,5	1,1	3,7	1,0
	Benz 4 „	9,2	6,3	1,0	3,4	0,1
Vollast 1500 Touren	Hanomag 1 Zyl.	13,2	0,2	1,4	—	—
	Adler 4 „	13,3	0,2	2,3	0,1	0,1
	Benz 4 „	13,5	1,7	1,1	0,5	0,1

Bei vollbelastetem Motor blieb der CO-Gehalt nach den Untersuchungen KEESERS im allgemeinen unter 1%, falls kein Brennstoffüberschuß gegeben wurde (also sparsame Carburatoreinstellung¹). Der Gehalt an Wasserstoff und Methan lief mit dem CO-Gehalt parallel. Auch qualitative Unterschiede waren die Folge wechselnder Belastung; bei Vollast entstanden kleine Mengen Stickstoffoxyde (etwa 0,05%), bei Leerlauf nicht. Weiter waren in fast allen Fällen geringe Mengen niedriger Kohlenwasserstoffe vorhanden, insgesamt höchstens 0,35% bei Leerlauf, darunter gesättigte (namentlich Pentan) und ungesättigte (namentlich Äthylen und Acetylen). Auch konnten kleine Mengen größtenteils schwerflüchtiger organischer Verbindungen, darunter höhere Kohlenwasserstoffe, Aldehyde, Alkohole, Aceton, Phenole und Säuren nachgewiesen werden. Sie traten sowohl bei Leerlauf wie bei belastetem Motor bis zu einem höchsten Gesamtgehalt von 0,4% auf².

Die Ergebnisse anderer Untersucher stimmen größtenteils mit den Resultaten von KEESER u. a. überein.

KORFF-PETERSEN fand durchschnittlich 85% N₂, 4,9% CO₂, 5,3% O₂, 3,7% CO, kleine Mengen Methan, schwere Kohlenwasserstoffe, Wasserstoff und übelriechende aldehydartige Stoffe (besonders bei Leerlauf). Acrolein war als Folge unvollständiger Verbrennung des Schmieröls nachzuweisen.

CHASE fand eine maximale Menge Kohlenoxyd (bis zu durchschnittlich 2,6%) bei Leerlauf.

BURREL und BOYD zeigten, daß bei einem reicheren Explosionsgemisch mehr CO (bis zu 14%) gebildet wird.

WEHRMANN, TERRES und LUEG fanden gleichfalls eine vollständigere Verbrennung bei größerer Belastung.

MÖLLER und BÜCHTING konstatierten eine weniger vollständige Verbrennung bei geringerer Belastung, späterer Entzündung, Brennstoffüberschuß und zu ausgiebige Schmierung. Der CO-Gehalt betrug bis zu ungefähr 8%.

LIESEGANG (1) analysierte die Auspuffgase eines Vierzylinder-Protos-Motors, wobei bei sechs Brennstoffen ein Mittelwert von 1,5 bis 5,2% CO gefunden wurde. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern fand er den höchsten CO-Gehalt eben bei Vollast; außerdem konstatierte er einen hohen Gehalt an leichten Kohlenwasserstoffen, nämlich 2,8—5,5% Methan und Äthan zusammen (namentlich CH₄), weiter schwere Kohlenwasserstoffe bis selbst 1—2% (nur bei Leerlauf).

¹ Bei Verwendung einer größeren Düse wurde selbst mit vollbelastetem Motor 6,6% CO gefunden.

² Diese Zahlen sind an dem wasserdampffreien Auspuffgas berechnet worden.

MÄTJE weist gleichfalls auf die Unvollständigkeit der Verbrennung bei Leerlauf hin; der höchste CO-Gehalt (9,6%) wurde bei Leerlauf gefunden. Eine größere Carburatordüse verursachte einen höheren CO-Gehalt. Kleine Mengen Kohlenwasserstoffe konnten gleichfalls nachgewiesen werden. Diese Experimente wurden mit einem Einzylinder-Hanomagmotor ausgeführt.

HIRSCH konstatierte eine vollständigere Verbrennung bei fahrendem Wagen (Benz) als bei stehendem.

SCHOOFs gibt an, einen höchsten CO-Gehalt von 8,8% gefunden zu haben; durch Zuführung von viel Luft verminderte sich dieser bis auf 3,1%; ziemlich viel Methan (bis zu 3,45%) und kleine Mengen ungesättigter Kohlenwasserstoffe wurden nachgewiesen.

MEYER bestimmte die Zusammensetzung der Verbrennungsgase eines flüchtigen Benzins nach Verbrennung in einer Bombe und in einem Kraftwagenmotor

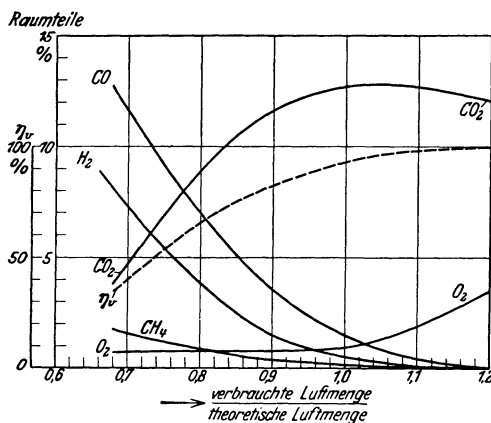


Abb. 1. Die Zusammensetzung der Automobil-auspuffgase. (Nach MEYER.)

bei verschiedenen Mischverhältnissen. In der Bombe wurde von der theoretisch benötigten Luftmenge (übereinstimmend mit einem Mischverhältnis von etwa 1:15) eine vollständige Verbrennung erreicht. In dem Motor war diese Menge infolge der unvollkommenen Mischung unzureichend. Dies ergibt sich aus der Abb. 1, woraus die Beziehung zwischen Mischverhältnis und Auspuffgaszusammensetzung ersichtlich ist. Die punktierte Linie η_v stellt den Wirkungsgrad der Verbrennung dar.

Einige Untersucher analysierten die Auspuffgase einer Anzahl Auto-

mobile während des Betriebs auf der Fahrt. Es ergab sich hierbei, daß die Carburatoren oft auf eine viel zu reiche Mischung eingestellt waren, indem Schmierung und Versorgung des Motors häufig zu wünschen übrig ließen.

FIELDNER, STRAUB und JONES und FIELDNER und JONES z. B. untersuchten für das „U.S. Bureau of Mines“ bezüglich des Hudson-Tunnels eine Anzahl willkürlicher Wagen. Auch wurde der Zusammenhang zwischen Carburatoreinstellung und CO-Gehalt des Auspuffgases untersucht. Bei sehr guter Einstellung des Carburators wurde 1,2% CO, bei guter 2%, bei üblicher 6,4% und bei schlechter Einstellung 11,6% CO gefunden, korrespondierend mit Mischverhältnissen von bzw. 1:14,5, 1:14,2, 1:11,8 und 1:9,9. Bei den zwei ersten Einstellungen war die Mischung zu arm, um ohne Gebrauch des „Choke“ zu arbeiten; bei der letzten war die Mischung zu reich für ein gutes Arbeiten des Motors. Eine Untersuchung der Auspuffgase von 23 Wagen in normalem Betrieb (während des Winters), ergab einen Durchschnittsgehalt von 6,7% CO, was praktisch das Quantum für das Erreichen der Höchstleistung ist (das korrespondierende Mischverhältnis betrug ungefähr 1:12,5). Bei dieser Auspuffgasuntersuchung der 23 Kraftwagen sehr variierter Größe und Konstruktion wurden Durchschnittswerte von 5,6 bis 9,2% CO, 6,4—10,2% CO₂, 2,0—4,4% H₂ und 0,5—2,2% CH₄ gefunden. Während des Sommers wurde ein höherer

CO-Gehalt produziert als im Winter, da die während des Winters eingestellten Carburatoren im Sommer meistens nicht neu eingestellt wurden.

KOHN-ABREST (2, 4) untersuchte sechs verschiedene Wagen. Das Verhältnis der Prozentsätze CO:CO₂ betrug gewöhnlich etwa 1, maximal 2 (bei Leerlauf). Bei neueren Untersuchungen (KOHN-ABREST und LOIRET) wurde selbst bis zu 8—10% CO gefunden. Auch hier war also die Einstellung des Carburators sehr verbesserungsdürftig. Als Beweis dafür, daß ein Carburator besser arbeiten kann, wurde bei zwei modernen Autoomnibussen ein CO-Gehalt von höchstens 1,6% konstatiert.

Außer der Gefahr der CO-Bildung und Benzinverschwendung (nach FIELDNER, STRAUB und JONES gehen 20—30% der Gesamtwärme des Benzins infolge der unvollständigen Verbrennung verloren), werden bei einer zu reichen Mischung die Zylinderkolben und Ventile bald mit Ruß bedeckt und der Motor überhitzt, wodurch wieder Schmierölzersetzung eintritt.

3. Giftige Bestandteile der Auspuffgase.

Von den Bestandteilen der Auspuffgase, die bei Einatmung den menschlichen Organismus schädigen können, wird zweifellos das Kohlenoxyd, das besonders bei Leerlauf in großer Menge produziert wird, an erster Stelle stehen. Im Vergleich mit den Konzentrationen der anderen in Auspuffgasen vorkommenden schädlichen Produkte ist die des Kohlenoxyds so groß, daß dieses Gas bestimmt als der einzige akut wirkende Bestandteil bezeichnet werden muß (KEESER u. a.). Zwar kommt das Kohlendioxyd in noch höheren Konzentrationen vor, jedoch ist dessen Giftigkeit viel geringer als die des Kohlenoxyds. Ein Gehalt von 2½% CO₂ in der Luft kann selbst bei mehrstündigem Einatmen ohne Gefahr vertragen werden (PRAUSNITZ und SCHULTZIK); in dieser Zeit würde der entsprechende CO-Gehalt im allgemeinen schon eine tödliche Vergiftung verursachen. Obwohl die schädigende Wirkung des Kohlendioxyds selbst also nicht zu fürchten ist, muß dessen Anwesenheit in den Auspuffgasen als ein vom hygienischen Standpunkte an nachteiliger Faktor genannt werden, da das CO₂ in nicht zu geringen Konzentrationen bei der Einatmung das Atmungszentrum reizt, wodurch die Lungendurchlüftung erhöht und eine tödliche Menge CO deshalb in kürzerer Zeit von dem Blute aufgenommen wird¹.

In viel geringeren Konzentrationen als das Kohlenoxyd sind weiter als schädliche Gase noch die besonders auch bei Leerlauf gebildeten unverbrannten Kohlenwasserstoffe vorhanden.

Von den Paraffinen zeigen die niedrigen Termen, Methan und Äthan, in Luft keine Giftwirkung; nur in hoher Konzentration wirken sie als einfache Stickgase infolge Fehlens von Sauerstoff. Die höheren Termen der Reihe zeigen jedoch eine narkotische Wirkung, die mit zunehmendem Molekulargewicht immer stärker wird bis ungefähr Nonaan (FLURY und ZERNIK). Die mittleren Termen üben auch einigermaßen eine Reizwirkung auf die Schleimhäute aus. Bei Benzindampfvergiftungen spielen diese und besonders die cyclischen Kohlenwasserstoffe eine wichtige Rolle (LAZAREW), aber in Auspuffgasen, die unter normalen Umständen nur wenig höhere Termen enthalten, ist die giftige Wirkung in bezug auf das Kohlenoxyd sehr gering.

¹ Im Abschnitt C unserer Veröffentlichung wird dies noch einer näheren Betrachtung unterworfen werden.

Von den ungesättigten Kohlenwasserstoffen ist das Äthylen der wichtigste Vertreter. Es hat auch narkotische Eigenschaften, aber nur in sehr hoher Konzentration, jedoch wirkt es dann mehr als Stickgas, weniger als Narkoticum. Auch die Wirkung des Acetylens, dessen Giftigkeit oft überschätzt wird¹, kann hier ganz außer Betrachtung bleiben.

Weiter müssen als giftige Bestandteile noch die in sehr kleinen Mengen vorkommenden Alkohole, Aldehyde, Aceton, Säuren und Phenole genannt werden. Da diese Körper größtenteils noch nicht identifiziert wurden, kann man betreff ihrer Giftwirkung keinen genauen Maßstab anlegen.

Der Wasserstoff, welcher nur in hoher Konzentration als einfaches Stickgas wirken kann, kommt in zu geringen Mengen vor, um auch nur einigen Einfluß auszuüben.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das von KORFF-PETERSEN in Auspuffgasen gefundene außerordentlich giftige Acrolein. KORFF-PETERSEN hat auch Tierexperimente mit Mäusen angestellt; er ließ diese Auspuffgase einatmen, die zuerst durch Wasser geleitet und dann mit Luft daraus freigemacht wurden. Die auftretenden Erscheinungen bestanden in einer Entzündung der Schleimhäute und Lungenblutungen. Das Acrolein entstammt der unvollständigen Verbrennung des Schmieröls. Es ist KORFF-PETERSEN gelungen, mittels Erhitzung des Schmieröls in einem Luftstrom gleiche, jedoch intensive Erscheinungen hervorzurufen. Die Mäuse starben; im Blute war kein Kohlenoxyd nachweisbar.

Bei gut regulierter Schmierung scheint kein Acrolein gebildet zu werden. KEESER u. a. konnten in ihrer ausgedehnten Untersuchung kein Acrolein konstatieren. Seit der Zeit, in der KORFF-PETERSEN seine Versuche anstellte (1911), wurde die Schmierung so verbessert, daß offenbar die Bildung des Acroleins vermieden werden kann. Der in der Praxis bei vielen Wagen auftretende reizende und übelriechende Qualm, der außer Acrolein wahrscheinlich noch andere Giftstoffe enthält (vorläufig von unbekannter Zusammensetzung), beweist aber, daß in dieser Hinsicht nicht immer den Anforderungen Genüge geleistet wird. Das Auftreten dieses Qualms ist kein Maßstab für das viel verräterischere Kohlenoxyd, wie oft zu Unrecht angenommen wird; da dieser durch eine andere Ursache entsteht, läuft der CO-Gehalt nicht mit der Qualmbildung parallel.

4. Methoden der Unschädlichmachung der Auspuffgase.

Die beste Lösung des hygienischen Problems wäre wohl, die Verbrennung in den Motorzylindern so vollständig zu machen, daß die Endprodukte nur Kohlendioxyd und Wasserdampf sind. Wie sich aus den Auspuffgasanalysen ergibt, ist dies am vollbelasteten Motor wohl nahezu zu erreichen, aber nur mit sehr sparsam eingestelltem Carburator. Am besten sind also sowohl in hygienischer, als in wirtschaftlicher Hinsicht, diejenigen Carburatoren, die mit einem Korrektor oder einer anderen Vorrichtung zur Verarmung des Gemisches versehen sind. Wenn die Umstände es zulassen, kann vom Führer ein sparsames Mischverhältnis bewerkstelligt werden; werden an den Motor schwere Anforderungen bezüglich der Belastung gestellt, dann kann zeitweise von der Stelle

¹ Bei industriellen „Acetylenvergiftungen“ geht es meistens um eine Verunreinigung des Acetylens.

des Führers aus eine reichere Mischung gegeben werden. Es würde eine Vereinfachung der sowieso komplizierten Tätigkeit des Kraftwagenführers bedeuten, wenn diese Einstellung des Carburators automatisch erzielt würde; bis jetzt sind solche sich automatisch einstellenden Carburatoren, die bei höherer Belastung eine reichere Mischung liefern, nicht im Handel erschienen¹. Jedoch bleibt dann noch die ungünstige Zusammensetzung des Auspuffgases bei dieser hohen Belastung und auch bei Leerlauf; dies kann technisch nicht vermieden werden.

Zwar kann man durch guten Bau und guter Behandlung des Motors (hauptsächlich richtige Carburatoreinstellung), die Bildung des Kohlenoxyds und anderer giftiger Produkte unvollständiger Verbrennung beschränken, ganz zu vermeiden ist sie nicht. Die Zahlen aus der Untersuchung von KEESER u. a. bilden wohl das äußerste, was man in dieser Hinsicht erreichen kann. Der CO-Gehalt wird durch die Verwendung von Antiklopfmitteln, wie Bleitetraäthyl² und Eisenkarbonyl (KEESER) nicht verringert.

Es ergibt sich nunmehr die Frage, ob die giftigen Produkte nicht nach dem Verlassen des Motors auf irgendeine Weise entfernt werden könnten, ehe sie in die Außenluft entweichen. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, um dafür geeignete Apparate auszudenken; in der Patentliteratur trifft man hiervon eine große Anzahl an. Von dieser seien folgende deutsche Patentschriften kurz besprochen:

Deutsche Patentschrift 226650, BREGHA und KAISER (1910).

Das Auspuffgas durchströmt einen Behälter mit einem Gemisch von Calciumoxyd und Calciumchlorid, das bei hoher Temperatur eine desodorisierende Wirkung zeigen soll. Das Acrolein soll vom Chlorcalcium zersetzt werden und das Calciumoxyd soll die Brennstoffdämpfe durch Absorption und Verseifung aufnehmen (sic.).

Id. 233388, INCZE (1911).

Nach Vermischung mit vorgewärmter Luft wird das Auspuffgas durch Asbest geleitet, der mit Kupferoxydpulver behandelt wurde. Hierdurch sollen die unvollständig verbrannten Gase zu CO₂ und H₂O oxydiert werden. Als ein sehr wirksames Oxydationsmittel wird statt CuO ein Gemisch von Kupferoxyd, Kobaltoxyd und Calciumplumbat empfohlen. Nach bestimmter Zeit (angegeben wird 250—300 Stunden), soll die Masse durch Ausglühen in einem Luftstrom regeneriert werden.

Id. 291221, BLÜMNER (1916).

In dem Auspuffrohr werden die Verbrennungsgase mit ozonisierter Luft gemischt, wodurch die Kohlenwasserstoffe geruchlos gemacht werden sollen.

Id. 306583, VOIGTMANN (1918).

Die Rauchbestandteile werden hier entfernt, indem das Gas an mit Filtertuch bekleideten Platten vorbei, in einem zum Teil mit Wasser gefülltem geschlossenen Kasten geführt wird.

¹ Wohl wurden solche Carburatoren konstruiert (vgl. BROWN).

² U.S. Bureau of Mines. Rep. Invest. Ser. 2908 (1929); J. Franklin Inst. 206, 546 (1928).

Id. 344273, SCHMIDDING (1921) mit den ergänzenden Patentschriften 347100 (1921), 347101 (1921) und 353457 (1922).

In einem auswendig mittels heißer Gase erhitzten Behälter mit Koks werden die Ölbestandteile abgeschieden, wonach sie als Flüssigkeit abgeführt werden können. Dann findet eine Reinigung mittels Filzplatten statt, auf denen die klebrigen Bestandteile haften; weiter kommen Kammern mit porösen Massen (z. B. feuchtem Sphagnum) und eine Kammer in Frage, worin ein wohlriechender Stoff dem Gase beigegeben wird. Evtl. kommt auch eine Zufuhr frischer Luft in Betracht. Nach 6—8 Wochen soll die Reinigungsmasse erneuert werden.

Id. 367245, PILZ (1923).

Hier werden die Verbrennungsgase aufwärts durch ein Sieb mit Koks und drei Siebe mit gemahlener Braunkohle (evtl. mit Sägemehl gemischt), die immer feucht gehalten wird, gepreßt.

Id. 370254, SIEMENS-SCHUCKERT (1923).

Die flüssigen und festen Bestandteile werden auf elektrostatischem Wege durch eine Anzahl Sprühelektroden, z. B. in der Form von Drähten abgeschieden.

Id. 412786, BAYER und HUGEL (1925).

Die Auspuffgase werden durch eine weite Kammer mit aktiver Kohle geleitet. Evtl. findet erst eine Befreiung von Teernebeln und eine Abkühlung statt.

Id. 430128, SCHWARZ (1926).

Von den ausströmenden Verbrennungsgasen wird ein Schaufelrad in Bewegung gesetzt. Aus der hohlen Achse wird eine Reinigungsflüssigkeit (nicht näher angegeben) nach den offenen Räumen des Rades geschleudert, so daß ein feiner Flüssigkeitsnebel entsteht. Die Flüssigkeit wird dann in einem Behälter aufgefangen und wieder zurückgepumpt.

Id. 441025, CARDUCK (1927).

Während der Fahrt des Kraftwagens wird Luft in einen Trichter aufgefangen und mit dem Auspuffgas vermischt.

Id. 454248, WACHTEL, RÖDDER und SCHNEIDERS (1928).

Eine Vorreinigung findet in einem Unterraum mit einer porösen Masse (Koks, Bimsstein usw.) statt, wo der größte Teil der Verunreinigungen entfernt werden soll. Das Gas durchströmt dann mehrere Behälter mit einer Reinigungsmasse (nicht näher angegeben), die gedreht werden können, damit stets ein frischer Teil der Masse in Betrieb gesetzt werden kann.

Id. 460154, SCHALLER (1928).

Das Gas wird durch einen gekühlten Behälter mit Absorptionsflüssigkeit (nicht näher angegeben), mit einer großen Oberfläche (durch die eigentümliche Form des Behälters) geleitet und mit frischer Luft, die während der Fahrt in einem Trichter aufgefangen wird, vermischt.

Id. 470 389, THOMPSON (1929).

Die Auspuffgase streichen zusammen mit injizierter warmer Luft durch eine elektrisch erhitzte Platinspirale und kommen dann in eine Kammer, wo die Verbrennung vollendet werden soll. Diese Kammer ist wonötig zuerst durch ein Benzindampf-Luftgemisch, das aus dem Ansaugerohr des Motors angeführt und mittels einer Zündkerze entzündet wird, angeheizt worden.

Id. 471 841, KELLER (1929).

Hier wird das Verbrennungsgas in Blechtrichter mit einer großen Anzahl Öffnungen geleitet; in diese Trichter wird während der Fahrt außerdem Luft aufgefangen. Ein poröser Stoff (z. B. Schwammgummi oder Filz) ist angebracht, auf dem man durch ein Tropfenrohr Wasser oder eine andere Flüssigkeit (nicht näher angegeben) zutreten läßt. Von der durch den Zug vernebelten Flüssigkeit und der Luft sollen die Riechstoffe entfernt werden.

Id. 471 080, THIELE (1929).

Als Folge der Fahrgeschwindigkeit wird in das Auspuffgas Luft geführt und vermischt; dann wird von einem von dem Motor angetriebenen Saugdruckgebläse dieses Gemisch noch einmal mit frischer Luft innig vermischt¹.

Id. 485 190, DEUTZ (1929).

Bei der hier beschriebenen Vorrichtung wird das Gas tangentiell abwärts durch eine große Anzahl Siebe, die den Ruß entfernen, geleitet; der Ruß setzt sich an stromgeschützten Stellen fest, wonach das Gas durch eine Reinigungsmasse (nicht näher angegeben), geleitet wird.

Id. 487 566, WHITE (1929).

In einem Oxydationszylinder, durch den die Verbrennungsgase strömen, wird mittels eines Abschlußventils Luft angesaugt und das Gemisch durch einen Rost elektrisch erhitzter Metalldrähte geleitet. Zwecks Erleichterung der Reaktion kann Dampf eingeblasen werden.

Id. 497 081, BAENSCH (1930).

Zuerst werden die Ölnebel mittels elektrischer Abscheidung, danach die unverbrannten Gase und die übelriechenden Bestandteile durch Adsorption mit Silikagel entfernt.

Id. 525 602, BAENSCH (1931).

Bei dem hier vorliegenden Apparat findet eine Wasserabscheidung und darauf eine Entnebelung durch ein kräftig bewegtes pulverförmiges Adsorptionsmittel (Silikagel) statt. Durch einige Filter entweichen dann die Gase.

¹ HIRSCH prüfte diesen Apparat [Z. Hyg. 109, 266 (1928)] und fand eine Verdünnung von 1 : 15 bei stehendem und 1 : 10 bei fahrendem Wagen.

Id. 537 871, DE GRAHL (1932) mit ergänzender Patentschrift
548023 (1932).

Das entweichende Gas saugt in einem speziellen Apparat Außenluft an, mit der es gut vermischt wird. Ein CO-Gehalt von 6,8% wird auf 1,6% verdünnt.

Bei den in anderen Ländern verliehenen Patentschriften findet man solche und andere Prinzipien verwendet. Das Kohlenoxyd wird meistens mittels katalytischer Oxydation oder mittels Absorption, evtl. nach Trocknung und Abtrennung von Öl und Nebeln entfernt. Als Katalysatoren sind angegeben: Platin, Palladium, Nickel, Kobalt, Eisen, Kupfer und Oxyde des Mangans, Kobalts, Kupfers, Quecksilbers und Silbers oder deren Gemische. Der wirksamste Katalysator ist das „Hopcalite“, ein Gemisch von MnO_2 , CuO , CoO und Ag_2O .

Als Absorptionsmittel werden angegeben: Jodpentoxyd in rauchender Schwefelsäure, ammoniakalische Lösungen von Cu^1 und Ag , Kaliumpermanganat, usw.

Im allgemeinen kann man in den verwendeten Verfahren vier Arten unterscheiden, nämlich:

1. Vorrichtungen, durch die Ölbestandteile abgetrennt werden (gewöhnlich mechanisch).
2. Vorrichtungen, die die riechenden Bestandteile abtrennen (z. B. mittels aktiver Kohle).
3. Vorrichtungen, bei denen das Auspuffgas mit Luft verdünnt wird.
4. Vorrichtungen zur Entfernung des Kohlenoxyds (sei es durch Absorption oder Nachverbrennung, katalytisch oder nicht katalytisch).

Die ersten zwei Gruppen sind in hygienischer Hinsicht nahezu wertlos, falls das Gas nicht außerdem von Kohlenoxyd befreit wird. Durch Entfernung der übelriechenden Bestandteile und noch mehr beim Parfümieren des Auspuffgases vergrößert man eben die Gefahr, da die warnenden Stoffe abgetrennt werden. Bei übelriechenden Auspuffgasen wird man z. B. in Garagen eher einer größeren Ventilation nachstreben.

Durch Verdünnung des Gases mit Luft verringert man wohl die Gefahr, besonders in der unmittelbaren Nähe des Auspuffes, jedoch wird sie nicht aufgehoben. Außerdem können sich in einer geschlossenen Garage die Gase doch in derselben absoluten Menge ansammeln. Verschiedene dieser Apparate wirken bei stehendem Wagen gar nicht.

Die vierte Gruppe eignet sich wohl gut. Ohne nähere Untersuchung ist es nicht möglich, eine genaue Beurteilung aller hier beschriebenen Verfahren zu geben. Doch kann man wahrscheinlich den Nutzen der meisten dieser Apparate wohl ziemlich problematisch nennen. Die Katalysatoren werden bald mit Ruß und teerartigen Stoffen bedeckt, falls diese nicht vorher gründlich entfernt werden. Eine nachherige Verbrennung kann nicht mittels einfacher Entzündung geschehen, denn das mit Luft vermischte Auspuffgas ist nicht entflammbar [es sei denn, daß die Carburatoreinstellung reicher als 1:12 ist und selbst dann nur noch innerhalb enger Grenzen (JONES)]. Man muß dann eine innige Berührung mit dem glühenden Element herbeiführen und dabei ist es sehr fraglich, ob die Geschwindigkeit des Gasstromes dazu nicht zu groß ist. Flüssige Absorptionsmittel sind zum Absorbieren größerer CO-Mengen ungeeignet und werden bald

verdampfen und verfaulen und zum Teil auch von den ausströmenden Gasen fortgeschleudert werden. Von Ozon wird das Kohlenoxyd weder oxydiert (SALLS [1]), noch von aktiver Kohle adsorbiert.

Einige der Apparate bieten dem Gasstrom einen großen Widerstand. Die Erneuerung der Reinigungsmassen und Absorbentien erfordert Unterhalt und Kosten. Falls diese Erneuerung nicht zeitig geschieht, tritt die Vergiftungsgefahr auf, obgleich man glaubt, sie ausgeschaltet zu haben.

Keinen dieser Apparate trifft man heute in der Praxis an. Würde man einen solchen zur Vermeidung der Vergiftungsgefahr jemals vorschreiben wollen, dann müßte er allen Anforderungen genügen.

C. Physiologische Erscheinungen beim Einatmen kleiner Mengen Auspuffgases.

1. Der Einfluß des Kohlenoxyds auf den menschlichen Organismus.

Da die Giftigkeit der Auspuffgase hauptsächlich auf das Kohlenoxyd zurückzuführen ist, soll dessen Einfluß auf den menschlichen Organismus näher betrachtet werden.

Wie bekannt, ist die Ursache der Giftigkeit des Kohlenoxyds in dessen großer Affinität zum Hämoglobin zu suchen, infolgedessen wird der Sauerstofftransport der roten Blutkörperchen aus den Lungencapillären zu den Zellgeweben erschwert oder selbst unmöglich gemacht; dadurch entsteht ein mit dem Namen *Anoxämie* bezeichneter Zustand. Von bedeutenden Physiologen, und zwar LEWIN, HENDERSON und HAGGARD [4], NICLOUX u. a., wird heute öfters eine direkt toxische Wirkung des Kohlenoxyds auf die Zellen (besonders Nervenzellen) verneint; die stark variierten Vergiftungserscheinungen könnten durch die auftretende Anoxämie genügend erklärt werden (vg. FLURY und ZERNIK). Zwar können durch den Sauerstoffmangel eines bestimmten Organes anormale Stoffwechselprodukte, die selber eine schädliche Wirkung ausüben, gebildet werden; man darf aber diese sekundären Schädigungen nicht mit einer eventuellen direkten Giftigkeit des Kohlenoxyds verwechseln.

Die Beweisgründe für die Ungiftigkeit des Kohlenoxyds auf die Zellen wären folgende:

1. In einem Tropfen Serum suspendierte Nervenzellen des Hühnerembryos wachsen normal in einer Atmosphäre von z. B. 80% CO und 20% O₂ (HAGGARD, ANCEL, LALLEMAND).

2. Tiere ohne Hämoglobin, wie Insekten, leben in einer solchen Atmosphäre lange Zeit (HALDANE [1]).

3. Frösche (GRÉHANT) und Fische (NICLOUX) können leben, während das Hämoglobin fast ganz mit CO gesättigt ist.

4. Mäuse sterben nicht in einer Mischung von 50% CO und 50% O₂, falls man den Druck erhöht (HALDANE [1]). Die innere Atmung wird alsdann von dem im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoff versorgt.

In späterer Zeit wurde jedoch der schon am Ende des vergangenen Jahrhunderts vermutete direkte Einfluß des Kohlenoxyds auf die Zellen experimentell bewiesen.

WARBURG zeigte, daß die Atmung von Hefe, Bakterien und Zellen höherer Organismen von CO gehemmt wird. Daraus, daß dies von starkem Licht

verhindert wird, schloß er, daß die Ursache in der Bindung des Kohlenoxyds mit dem sauerstofftransportierenden Komponenten des Atmungsfermentes liegt.

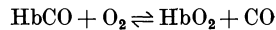
KEILIN fand, daß die Indophenol-Oxydase von Hefen und Säugetiermuskeln für CO empfindlich ist.

J. B. S. HALDANE konstatierte, daß die Bewegungen von Insekten und das Keimen von Samen durch CO gehemmt werden; je größer der Teildruck des Sauerstoffes, desto mehr CO war erforderlich. Weiter zeigte er, daß Ratten, die in Gegenwart einer Kohlenoxydmenge, die zur Sättigung fast allen Hämoglobins genügt, leben; bei diesen wird also der Stoffwechsel von dem im Blutplasma gelösten Sauerstoff versorgt, die Zufuhr einer größeren Menge CO wirkte aber tödlich. Die Schlußfolgerung war, daß ein Oxydationsferment in den Zellen vom Kohlenoxyd angegriffen wird.

FUJITA fand gleichfalls eine Störung in dem Stoffwechsel von Knochenmarkzellen, Blutplättchen und Leukocyten.

Da es sich ergibt, daß die Affinität des Kohlenoxyds zum Atmungsferment jedoch weit geringer ist als die zum Hämoglobin, ist es einleuchtend, daß bei CO-Vergiftung die Anoxämie bei weitem die wichtigste Rolle spielt.

In vitro läßt sich die grundsätzliche chemische Reaktion des Hämoglobins, nämlich die mit Sauerstoff und Kohlenoxyd, am einfachsten studieren. Diese kann folgendermaßen geschrieben werden:



in welcher Hb nach der üblichen Annahme, ein Hämoglobinmolekül darstellt¹.

Die Lage dieses Gleichgewichtes wird von den Konzentrationen von CO und O₂ im Plasma, also auch von den Teildrucken dieser beiden Gase in der Gasphase, bestimmt.

Wenn man auf dieses Gleichgewicht das chemische Massenwirkungsgesetz von GULDBERG und WAAGE anwendet², erhält man die Formel:

$$K = \frac{[\text{HbO}_2] \cdot [\text{CO}]}{[\text{HbCO}] \cdot [\text{O}_2]} \quad (\text{I})$$

in der man die molekularen Konzentrationen von HbO₂ und HbCO durch die reelle (ausgedrückt in Gramm per Volumeinheit) ersetzen darf, da das Verhältnis der Molekulargewichte von HbO₂ und HbCO, wegen des hohen Molekulargewichtes des Hämoglobins nahezu gleich 1 ist³.

Ersetzt man die Konzentrationen von CO und O₂ im Plasma durch deren Teildrucke in der Gasphase (ausgedrückt z. B. in Prozenten einer Atmosphäre), dann wird die Beziehung (I):

$$K' = \frac{[\text{HbO}_2] \cdot P_{\text{CO}}}{[\text{HbCO}] \cdot P_{\text{O}_2}} \quad (\text{II})$$

in welcher P_{CO} und P_{O₂} die bzw. Teildrucke darstellen.

Der Wert des Gleichgewichtskonstanten K' wurde von verschiedenen Untersuchern für diverse Hämoglobine experimentell bestimmt, woraus sich ergab,

¹ Bei Anwesenheit von freiem Hämoglobin entstehen nach HILL Komplikationen durch die Bildung von Aggregaten der Hämoglobinmoleküle.

² Zuerst wurde dies von HÜFNER (1) getan.

³ Wie bekannt beträgt das Molekulargewicht des Hämoglobins etwa 17 000.

daß für ein bestimmtes Hämoglobin unter denselben Verhältnissen K' tatsächlich nahezu konstant ist.

HÜFNER (2) fand für K' 0,0065.

HALDANE und SMITH fanden für Ochsenblut 0,0034.

DOUGLAS, J. HALDANE und J. B. S. HALDANE bestimmten K' für Mäuseblut auf etwa 0,006 und für Menschenblut auf 0,004 (bei 38°). Bei Zimmertemperatur fielen die Werte niedriger aus, nämlich bzw. etwa 0,004 und 0,0025. Das Blut verschiedener Individuen zeigt im K' -Wert kleine Schwankungen.

ANSON u. a. fanden für K' bei Menschenblut nahezu dasselbe wie HALDANE.

Mit großer Sorgfalt wurde die Gleichgewichtskonstante für verschiedene Blutarten von NICLOUX bestimmt. Für Schweineblut betrug K' 0,0045, für Hundeblut 0,0032 (bei 15°). Bei 37° war für Hundeblut K' 0,004. NICLOUX kontrollierte das Massenwirkungsgesetz gleichfalls *in vivo*. Bei Hunden fand er für K' einen wiederum konstanten Wert von 0,004.

Die Beziehung (II) kann nach einer einfachen mathematischen Bewirkung auch folgendermaßen geschrieben werden:

$$\frac{[\text{HbCO}]}{[\text{HbCO}] + [\text{HbO}_2]} = \frac{P_{\text{CO}}}{P_{\text{CO}} + K' \cdot P_{\text{O}_2}} \quad (\text{III})$$

Mit der Annahme, daß kein freies Hämoglobin mehr anwesend ist, liest man hieraus den Prozentsatz des in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelten Hämoglobins (X) ab:

$$X = \frac{P_{\text{CO}}}{P_{\text{CO}} + K' \cdot P_{\text{O}_2}} \cdot 100 \quad (\text{IV})$$

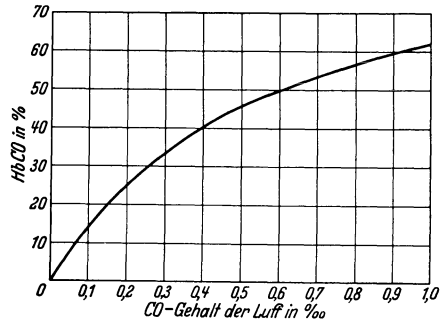


Abb. 2. Beziehung zwischen CO-Gehalt der Luft und dem sich hiermit im Gleichgewicht befindenden Prozentsatz HbCO.

Kennt man nun den Teildruck von Sauerstoff und Kohlenoxyd in den Lungen, dann läßt sich also aus Formel IV berechnen, welcher Prozentsatz des Hämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt ist, wenn das Blut bis zum Eintreten des Gleichgewichtes der Luft ausgesetzt ist. Der Teildruck des Sauerstoffes in der Alveolarluft kann man auf 150/100 einer Atmosphäre setzen (vgl. HENDERSON und HAGGARD [4]); für K' nehme man 0,004. Die Resultate dieser Berechnung können dann in einer graphischen Darstellung wiedergegeben werden (Abb. 2).

Aus dieser Darstellung läßt sich also ohne weiteres der Gehalt des in CO-Hämoglobin umgewandelten Hämoglobins ablesen, falls der Promillesatz CO in der Luft bekannt ist¹.

Die zum Herstellen des Gleichgewichtes *in vivo* erforderliche Zeit ist aber eine lange. Maßgebend für dessen Geschwindigkeit ist die Größe der Lungendurchlüftung, welche zunimmt, wenn die Arbeitsverrichtung größer ist. Für einen normalen erwachsenen Mann kann man in Ruhe ein Atemvolum von 7,5 Liter per Minute annehmen, wovon ungefähr 5 Liter wirklich die Alveolen erreicht (ein Drittel des Volums der eingeatmeten Luft bleibt in dem toten Raum

¹ Für die höheren Gehalte muß eine kleine Korrektur angebracht werden, da bei viel HbCO der Teildruck des Sauerstoffes in der Alveolarluft größer ist als nach der Annahme.

und kommt nicht mit den Lungencapillaren in Berührung). Enthält die eingeatmete Luft $0,5\text{‰}$ CO, dann wird also pro Minute 2,5 ccm und pro Stunde 150 ccm aufgenommen, falls man annimmt, daß alles CO in den Lungen gebunden wird. Setzt man nun die totale Blutmenge auf 5 Liter, mit einer Absorptionsfähigkeit von 1 Liter O₂ (also auch von 1 Liter CO), dann beträgt nach einer Stunde der HbCO-Gehalt nur noch 15%. Die mit dem Gleichgewicht korrespondierende Menge HbCO wird deshalb erst nach 3 Stunden erreicht. In Wirklichkeit ist die benötigte Zeit noch länger, denn die Absorption des CO wird verzögert, je nachdem die Reaktion sich dem Gleichgewichtszustande nähert¹. HENDERSON, HAGGARD u. a. fanden experimentell bei Ruhe nach Einatmung von Luft mit $0,4\text{‰}$ CO während einer Stunde, ein HbCO-Gehalt von 14—22%. Theoretisch korrespondiert dies mit einem Gleichgewichtswert von 40% HbCO. Es ergab sich im allgemeinen, daß die Minimalperiode für das Erreichen der halben Gleichgewichtskonzentration 1 Stunde (bei Ruhe) war. Bei Kindern geht die Herstellung des Gleichgewichtes wegen des aktiveren Stoffwechsels schneller.

Man nimmt an, daß bei leichter Arbeit die Gleichgewichtskonzentration des HbCO ungefähr zweimal, bei schwerer Arbeit dreimal so schnell wie bei Ruhe erreicht wird. Das Verrichten von Arbeit während einer bestimmten Zeit, in einer durch Kohlenoxyd verunreinigten Atmosphäre ist also, außerdem wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs, viel gefährlicher als Ruhe in derselben.

2. Erscheinungen beim Einatmen kleiner Mengen Kohlenoxyd von Menschen.

Zuerst soll die Frage, welcher CO-Gehalt in der Einatmungsluft noch akute Erscheinungen hervorrufen kann, beantwortet werden.

GRUBER atmete während 3 Stunden und in Ruhe Luft mit $0,21\text{—}0,24\text{‰}$ CO ein. Keine einzige Wirkung wurde von ihm beobachtet. Einen Gehalt von $0,4\text{‰}$ während mehrerer Stunden Einatmens betrachtet er als ungefährlich, bei $0,5\text{‰}$ jedoch beginnt unter diesen Umständen die Gefahr.

HALDANE (nach HENDERSON, HAGGARD u. a.) nahm für die Londoner Untergrundbahn einen höheren Gehalt als $0,1\text{‰}$ bereits als unerwünscht an, wenigstens für einen so langen Aufenthalt, daß das Gleichgewicht mit dem Blute hergestellt ist. Später setzte er für eine Zeitspanne einiger Stunden die Grenze auf $0,2\text{‰}$. Als pathologische Erscheinungen beschreibt HALDANE für einen länger dauernden Aufenthalt ($1\frac{1}{2}$ Stunde bei Ruhe, kürzere Zeit bei Arbeiten) in einer Atmosphäre mit:

- $0,25\text{‰}$ CO Erscheinungen, nur bei Muskeltätigkeit spürbar,
- $0,5\text{‰}$ CO Schwindel oder Ohnmacht bei Muskeltätigkeit,
- $0,9\text{‰}$ CO Unfähigkeit zum Gehen,
- $1,5\text{‰}$ CO Tod.

Ausgedehnte Untersuchungen wurden von dem „U.S. Bureau of Mines“ verrichtet:

HENDERSON, HAGGARD u. a. verfolgten experimentell den Einfluß des CO-Gehaltes in der Luft, mit Rücksicht auf die Einwirkungszeit und auf das Verrichten von Arbeit in einer durch CO verunreinigten Atmosphäre. Die Versuche

¹ Eine andere Ursache für die verzögerte Herstellung des Gleichgewichtes liegt in dem von BARCROFT entdeckten Einfluß der Milz. Vgl. J. Physiol. 58, 138 (1923); 59, 121, 312 (1924); 59, Proc. XXXVII.

wurden mit gesunden Menschen, die einzeln in einem hermetisch verschließbaren Zimmer Luftgemische mit bestimmtem CO-Gehalt (0,1—0,7‰), während längerer oder kürzerer Zeit und mit verschiedenen Intensitätsgraden von Beschäftigung einatmeten, angestellt. Der CO-Gehalt der Luft und des Blutes wurde fortwährend analysiert. Auch subjektive Erscheinungen wurden einer genaueren Beobachtung unterworfen. Auf diese Weise wurde festgestellt, daß ein Gehalt von 12% HbCO ohne Beschwerden längere Zeit hindurch (einige Stunden) ertragen werden kann. Für kürzere Zeit (1 Stunde) liegt die Grenze bei 18%. Des weiteren zeigte sich aus den Versuchen, welcher Zusammenhang zwischen dem Promillesatz CO in der Luft, der Einatmungszeit und dem Gehalt an CO-Hämoglobin bei Ruhe, Gehen und Arbeiten besteht. Dieser Zusammenhang wird in sehr einfacher Weise in der graphischen Darstellung der Abb. 3, die von HENDERSON, HAGGARD u. a. zusammengestellt wurde, wiedergegeben. Die Kurven zeigen die Absorption von CO durch das Blut, bei Personen, die (bis 0,7‰) kohlenoxydhaltiger Luft ausgesetzt waren, und zwar während Zeiträumen bis zu einer Stunde

bei Ruhe (Sitzen) und für kürzere Zeitabschnitte bei Gehen und Arbeiten. Aus diesen Ergebnissen zeigt sich z. B., daß ein Aufenthalt von 20 Minuten in einer Atmosphäre mit 0,7‰ CO bei Ruhe noch ohne nachteilige Folge ist. Jedoch wird beim Verrichten von Arbeit in derselben Atmosphäre schon nach 15 Minuten ein Zustand herbeigeführt, der nicht lange dauern darf, wenn keine Erscheinungen von CO-Ver-

giftung auftreten sollen. HENDERSON, HAGGARD u. a. folgerten aus diesen Versuchen, daß ein Gehalt von 0,4‰ in der Luft des Hudson-Tunnels noch gerade gestattet werden dürfte, da dieser Gehalt selbst nach 45 Minuten bei Ruhe noch keine unangenehme Erscheinungen bieten würde; jedoch dürfte während der Verkehrszeit keine schwere Arbeit im Tunnel vorgenommen werden.

Von HENDERSON, HAGGARD u. a. wird gleichfalls ein Schema, aus dem die subjektiven Erscheinungen abzulesen sind, angegeben. Multipliziert man die in Stunden ausgedrückte Einwirkungszeit mit der in Zehntel Promille anzugebenden Konzentration des CO in der Luft, so darf das so erhaltene Produkt einen bestimmten Wert, der für Ruhe, Gehen und Arbeiten verschieden ist, nicht überschreiten, wenn sich keine Vergiftungserscheinungen einstellen sollen. Diese sind *bei Ruhe*:

- Zeit \times CO-Konzentration = 3 keine spürbare Wirkung,
 6 eben spürbare Wirkung,
 9 Kopfschmerz und Unpäßlichkeit,
 15 Lebensgefahr.

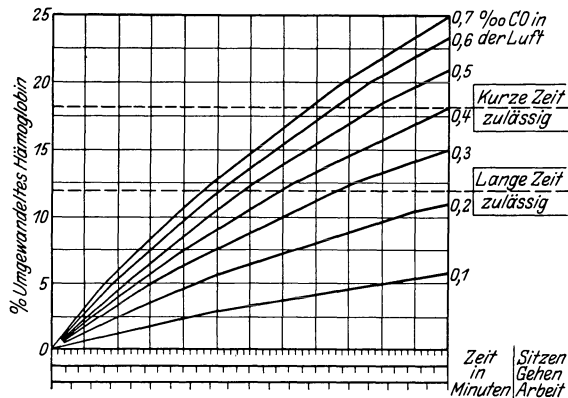


Abb. 3. Beziehung zwischen CO-Gehalt der Luft, Einatmungszeit und HbCO-Gehalt. (Nach HENDERSON u. a.)

Diese Tabelle gilt nur für kürzere Zeiträume. Während der ersten Stunde hat Zunahme der Zeit denselben Einfluß wie die Zunahme des CO-Gehaltes der Luft, so daß z. B. die Einatmung von Luft mit $0,3\text{‰}$ während einer Stunde etwa dieselbe Wirkung hat, wie ein halbstündiges Einatmen von Luft mit $0,6\text{‰}$ CO. Für Arbeit gelten weit niedrigere Zahlen, bis zu $\frac{2}{3}$ oder $\frac{1}{3}$ der genannten, oder selbst noch niedriger.

HENDERSON und HAGGARD (4) geben die folgenden Daten:

$0,1\text{‰}$	während mehrerer Stunden zulässig,
$0,4\text{--}0,5\text{‰}$	während 1 Stunde ohne wahrnehmbare Folgen,
$0,6\text{--}0,7\text{‰}$	während 1 Stunde eben wahrnehmbare Folgen,
$1,0\text{--}1,2\text{‰}$	nach 1 Stunde unangenehme, doch keine gefährlichen Symptome,
$1,5\text{--}2,0\text{‰}$	während 1 Stunde gefährlich,
$4,0\text{‰}$ und höher	tödlich innerhalb 1 Stunde.

In späterer Zeit sind die Untersuchungen des „U.S. Bureau of Mines“ fortgesetzt worden, u. a. von SAYERS, MERIWETHER und YANT. Es ergab sich, daß bei hoher Temperatur und Feuchtigkeit der Luft ein höherer HbCO-Gehalt eintrat, wodurch die Symptome schneller eintraten.

$0,2\text{‰}$ CO rief nach 6 Stunden leichte Erscheinungen hervor; bei $0,3\text{‰}$ traten diese schon nach $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden auf. Ein Gehalt von $0,4\text{‰}$ verursachte bei Ruhe nach einer Stunde keine, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden leichte Symptome; bei schwerer Arbeit schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde leichte Erscheinungen. Nach 2— $2\frac{1}{2}$ Stunden in $0,4\text{‰}$ entstand eine Kumulation von Symptomen: Verringerte Arbeitsfähigkeit, Kopfschmerz, Unpäßlichkeit usw.

Als Folge der Anoxämie können pathologische Erscheinungen von außerordentlicher Verschiedenheit entstehen. FLURY und ZERNIK unterscheiden beim Einatmen von Kohlenoxyd in geringen Konzentrationen drei Stadien:

Erstes Stadium. Die Erscheinungen, die zuerst als Folge der Anoxämie eintreten, sind diejenigen des zentralen Nervensystems, das bezüglich Sauerstoffmangel am empfindlichsten ist. Die hier auftretenden Erscheinungen können noch eine Warnung bedeuten; die wichtigsten sind: frontale Kopfschmerzen, klopfende Schläfen, Schwindel, Ohrensausen, Unwohlsein und Schwäche, Schauer, Vomieren.

Zweites Stadium. Hier entsteht eine Gruppe sehr charakteristischer Erscheinungen, die den Anfang der Lähmung andeuten: Das Bewußtsein ist geschwächt, es entsteht ein Zustand von Mattheit und Willenlosigkeit, der die eigene Rettung sehr erschwert oder unmöglich macht, ferner Erschöpfung der Beine und Bewußtlosigkeit.

Drittes Stadium. Die Symptome der Atemnot treten ein, Muskelkrämpfe, Stillstand der Atmung.

Besonders bei einem hohen CO-Gehalt der Luft können jedoch alle diese Erscheinungen ausbleiben, indem plötzlich Bewußtlosigkeit und Tod eintreten können. Gleichfalls können als Folge der Anoxämie Nacherscheinungen entstehen, welche noch vielseitiger als die eigentlichen Vergiftungssymptome sind. Sie betreffen hauptsächlich das Zentralnervensystem, sie können sich jedoch auch auf das periphere Nervensystem, den Blutkreislauf, den Stoffwechsel, Atmungs- und anderen Organen ausdehnen.

HENDERSON und HAGGARD (4) geben subjektive Erscheinungen an, als Folge eines bestimmten Gehaltes an CO-Hämoglobin:

HbCO %	Physiologische Erscheinungen
10	Keine wahrnehmbare Wirkung, nur Kurzatmigkeit bei starker Muskeltätigkeit.
20	Meistens keine wahrnehmbare Wirkung, nur Kurzatmigkeit selbst bei mäßiger Muskeltätigkeit. Bisweilen leichter Kopfschmerz.
30	Ausgesprochener Kopfschmerz, Reizbarkeit, baldige Ermüdung, getrübbtes Urteil.
40—50	Kopfschmerz, Schwindel, bei Muskeltätigkeit Kollaps und Ohnmacht.
60—70	Bewußtlosigkeit, bei längerem Aufenthalt Atmungsstillstand und Tod.
80	Rascher Tod.
über 80	Unmittelbarer Tod.

Von Bedeutung ist namentlich die Zeit, während der die Anoxämie fort-dauert; ein längerer Aufenthalt in Luft mit einem kleinen CO-Gehalt ergibt deshalb ernsthaftere Erscheinungen als eine kürzere Einwirkung eines hohen Gehaltes, falls diese zu einem gleichen Prozentsatz CO-Hämoglobin führt.

NICLOUX fand durch Blutuntersuchung von 23 durch CO gestorbenen Menschen ein Mittelwert von 68% HbCO. Auch sehr niedrige Werte (bis zu 53%) kamen hierbei vor.

Alle diese Wahrnehmungen gelten jedoch allein für völlig gesunde erwachsene Personen. Für Kinder und anämische und nicht völlig gesunde Personen gestaltet sich die Sachlage ungünstiger. STEVENS berichtet, daß ein Säugling von 7 Wochen mit einem CO-Gehalt von nur 18% starb, während die Mutter nur Kopfschmerz hatte.

Außerdem muß hier auch fraglos die individuelle Empfindlichkeit (verschiedene Empfindlichkeit gegen Anoxämie, allgemeine Konstitution usw.) berücksichtigt werden. Hierdurch können große Unterschiede auftreten:

HALDANE (2) vergiftete sich bis zu 50% HbCO. Er konnte kaum noch stehen und nicht allein gehen ohne zu stürzen; die subjektiven Erscheinungen waren Schwindel, Dumpfheit, Kurzatmigkeit usw.

HARTRIDGE konstatierte an sich selbst bei 43% HbCO nicht die geringsten abnormalen Symptome, durch eine kleine körperliche Anstrengung jedoch (das Ersteigen einiger Stufen) entstand eine Ohnmacht von einigen Minuten und ein dauernder Kopfschmerz. Bei 53% HbCO bekam er eine Beklemmung, welche ihn zwang, den Versuch zu beenden.

Dagegen erwähnt KOHN-ABREST (3) zwei Fälle, wo jedesmal zwei Personen nebeneinander sukkombierten mit einem HbCO-Gehalt von bzw. 25 und 50%.

3. Physiologische Erscheinungen beim Einatmen verdünnten Auspuffgases.

Die bis jetzt gegebenen Betrachtungen gelten nur für die Einatmung von CO-Luftgemischen; die Erscheinungen werden komplizierter bei Anwesenheit der anderen in Auspuffgasen vorkommenden Produkte.

Zuerst soll hier das Kohlendioxyd, das selbst zwar wenig giftig ist, aber meistens mit einem geringeren Sauerstoffgehalt zusammengeht und durch die Reizung des Atmungszentrums die Wirkung des Kohlenoxyds steigert, berücksichtigt werden¹.

¹ Siehe Abschn. B, S. 339.

KOHN-ABREST (1, 2, 4) gibt eine Formel für den Giftigkeitskoeffizienten (C_t):

$$C_t = \frac{\text{CO}}{\text{CO}_2},$$

worin er mit CO und CO₂ den Prozentsatz Kohlenoxyd und Kohlendioxyd im Auspuffgas angibt. In hygienischer Hinsicht würde dann gefordert werden müssen, daß C_t kleiner als 0,01 bleibt. In dieser Formel kommt die nachteilige Wirkung des CO₂ jedoch gar nicht zum Ausdruck; im Gegenteil würde, wie DECKERT mit Recht behauptet, nach dieser Formel die Giftigkeit bei demselben CO-Gehalt abnehmen, je nachdem der CO₂-Gehalt zunimmt.

DECKERT stellt dann eine andere Formel auf, mit der der Giftigkeitskoeffizient (G) bestimmt werden könnte:

$$G = \frac{\% \text{CO}_2 \cdot \% \text{CO} \cdot 500}{\% \text{O}_2}$$

Die Luft würde bedenklich werden, wenn $G > 1$. Ein Grenzwert würde z. B. von 3% CO₂, 0,1% CO und 15% O₂ dargestellt werden. In der von DECKERT angegebenen Formel kommt die Wirkung des CO₂ zu stark zum Ausdruck; bei einem normalen Sauerstoffgehalt ist z. B. Luft mit 0,1% CO₂ und 2% CO tödlich, hingegen mit 1% CO₂ und 0,2% CO so gut wie unschädlich, während in beiden Fällen der Giftigkeitskoeffizient derselbe ist. DECKERT prüft seine Formel mittels Tierversuchen, doch nimmt er hierbei einen nur wenig variierten CO₂-Gehalt (der niedrigste beträgt 1%).

Außer dem Kohlendioxyd muß hier die Anwesenheit der Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Aceton, Säuren und Phenole¹ genannt werden. Obwohl jedes dieser Produkte für sich wegen der geringen Konzentration keine akute Vergiftung verursachen wird, darf man a priori bezüglich der Gesamtwirkung dieser Stoffe neben dem CO keinen Schluß ziehen. Man soll hier die Möglichkeit einer synergetischen Wirkung erwägen².

Die Untersuchungen von SAYERS, YANT, LEVY und FULTON, betreffend die fortgesetzte Einatmung kleiner Mengen Auspuffgases, bestätigten hauptsächlich die auf S. 350 genannten Daten. Sie fanden bei Ruhe oder mäßiger Bewegung und verschiedenen Luft-Auspuffgasgemischen die folgenden Resultate:

0,2% CO. Einige Personen wurden nach 3 $\frac{1}{2}$ Stunden unwohl, nach 3 $\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden trat ausgesprochener frontaler Kopfschmerz auf. In 50% der Fälle gab es keine Symptome und niemand hatte occipitalen Kopfschmerz nach 6 $\frac{1}{2}$ Stunden. Der HbCO-Gehalt betrug 20% nach 3 $\frac{1}{4}$ —4 $\frac{1}{4}$ Stunden und 25% nach 5—6 Stunden.

0,3% CO. Bei einigen Personen traten nach 2 Stunden leichte Erscheinungen ein, indem sich ein ausgesprochener frontaler Kopfschmerz nach 2 $\frac{1}{2}$ —3 Stunden einstellte. Vereinzelt trat nach 3 Stunden occipitaler Kopfschmerz ein. In mehr als 65% der Fälle zeigte sich Unwohlsein nach 5 Stunden. Der HbCO-Gehalt betrug 20% nach 2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$ Stunden, 25% nach 3—4 und 30% nach 4 bis 5 $\frac{1}{2}$ Stunden.

0,4% CO. Einige Versuchspersonen hatten frontalen Kopfschmerz nach 1 $\frac{1}{2}$ —2 Stunden, nur einzelne occipitalen Kopfschmerz nach 2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$ Stunden. In mehr als 90% der Fälle bestand frontaler Kopfschmerz nach 3 $\frac{1}{2}$ —4 Stunden.

¹ Vgl. Abschn. B, 3.

² Ein solcher Synergismus wurde von HOFER für das CO tatsächlich für H₂S und HCN experimentell konstatiert.

Der HbCO-Gehalt betrug 20% nach $1\frac{1}{4}$ — $2\frac{1}{4}$ Stunden, 25% nach $2\frac{1}{4}$ — $3\frac{1}{4}$ Stunden und 30% nach 3—4 Stunden.

Im allgemeinen entstand der frontale Kopfschmerz in einigen Fällen bei 18—20% HbCO, in vielen bei 25%.

Von HENDERSON u. a.¹ wurden auch Versuche mit Menschen angestellt, die mit Auspuffgas (durchschnittlich mit 6% CO) geschwängerte Luft einatmeten. Wenn die Luft aus den Lungen, die also im Gleichgewicht mit dem Blut war, einen CO-Gehalt von $0,1\frac{0}{100}$ hatte, wurden noch keine Symptome wahrgenommen. Bei $0,16$ — $0,3\frac{0}{100}$ traten jedoch schwere Kopfschmerzen, Schwindel und Unpäßlichkeit auf. Beim Vergleich dieser Werte mit den im Abschnitt C 2 dieses Kapitels genannten Daten ist man zur Annahme einer stärkeren Wirkung des verdünnten Auspuffgases als des CO allein geneigt.

Die Versuche wurden bei Hunden, die einem Gemisch von Auspuffgas und Luft, das $3\frac{0}{100}$ CO enthielt, ausgesetzt wurden, angestellt; es trat rasch Bewußtlosigkeit ein. Im Moment des Sterbens (nach etwa einer halben Stunde) war 83% des Hämoglobins an Kohlenoxyd gebunden. Bei vergleichenden Untersuchungen mit verdünntem reinen CO war der Prozentsatz umgewandelten Hämoglobins im Momente des Sterbens 84%. Hieraus wird von HENDERSON u. a. geschlossen, daß CO das einzige giftige Agens in den Auspuffgasen war. Auspuffgas von Motoren, die mit Benzol und Homologen geheizt wurden, enthielt noch andere giftige Stoffe; der Prozentsatz HbCO betrug hier nämlich 62.

Zu anderen Resultaten kommen KEESER und Mitarbeiter. Von ihnen wurden Tierexperimente an weißen Mäusen und Meerschweinchen mittels Inhalation verdünnter Auspuffgase und verdampfter Auspuffgaskondensate angestellt.

Bei Leerlauf zeigte sich aus diesen Inhalationsversuchen, daß neben dem CO auch noch andere giftige Produkte vorhanden waren, denn in diesem Fall traten die Erscheinungen (Ataxie und Narkose) eher und stärker auf als bei Einatmung desselben Gases, wenn die kondensierbaren Bestandteile (bis zu -185°C) daraus entfernt waren. Mit dem nicht behandelten Gase wurde zwar hauptsächlich die CO-Wirkung beobachtet, doch gleichfalls die spezifischen Wirkungen der unverbrannten Kohlenwasserstoffe. Bei Vollast gab selbst ein Luftgemisch mit 15% Auspuffgas als Folge der besseren Verbrennung nach einer halben Stunde keine schweren Vergiftungserscheinungen.

Von den einzelnen Kondensaten (in Luft verdampft) zeigte das -80° -Kondensat auch eine Giftwirkung, dagegen nicht die Kondensate von $+15$ und -196° . Das -80° -Kondensat (Leerlauf) gab nach Inhalation dieselbe Giftwirkung wie der Brennstoff selbst; dieses Kondensat bestand offenbar auch hauptsächlich aus unverbrannt gebliebenem Benzin. Man muß jedoch bedenken, daß die Konzentration dieses Kondensatdampfes beträchtlich höher war, als die bei der Einatmung des verdünnten Auspuffgases.

Jedoch ergibt es sich aus den Untersuchungen KEESERS, daß CO nicht das einzige giftige Agens bildet. Außerdem soll man erwähnen, daß KEESER mit einem Modellmotor arbeitete, an dem Einstellung, Schmierung usw. nichts zu wünschen übrig ließen. In der Praxis kommen oft z. B. die Zersetzungsprodukte des Schmieröls noch dazu.

¹ Vgl. S. 348.

MAYERS, RIVKIN und KRASNOW untersuchten *in vitro* die Wirkung von Auspuffgas auf die roten Blutkörperchen. Normales Blut, das der Einwirkung von Auspuffgas ausgesetzt war, zeigte Neigung zu etwas erhöhter Hämolyse, während reines CO hierauf nicht den geringsten Einfluß hatte.

Dies stimmt wieder mit den Resultaten KEESERS überein. Man darf also tatsächlich auf Anwesenheit anderer toxischer Produkte als CO in den Auspuffgasen schließen.

4. Die chronische Auspuffgasvergiftung.

Beschränken wir uns zuerst auf das *Kohlenoxyd*. Im Abschnitt C 2 dieses Kapitels haben wir gezeigt, wie die akute Einwirkung des CO gründlich untersucht worden ist. Viel weniger bekannt ist die fortgesetzte Einwirkung von Kohlenoxydmengen, die zu klein sind, um akute Vergiftungen hervorzurufen.

Von einigen namhaften Toxikologen, unter welche HEUBNER, wird verneint, daß die chronische CO-Vergiftung überhaupt erwiesen wäre. Jedoch liegt es auf der Hand, daß eine fortgesetzte Unwirksamkeit eines Teiles des roten Blutfarbstoffes Symptome hervorrufen kann, die Übereinstimmung mit denen der Blutarmut zeigen. Indessen, mit Rücksicht auf die Unbestimmtheit dieser Erscheinungen könnte die chronische Wirkung des CO leicht verkannt werden. Die meisten Autoren nehmen das Vorkommen der chronischen CO-Vergiftung tatsächlich an. Als Symptome werden angegeben: Anhaltender Kopfschmerz, Gedächtnisschwäche, Ermüdung, Energielosigkeit, ein Gefühl allgemeiner Schwäche, Unwohlsein, Reizbarkeit, Nervosität, Blässe, Schlaflosigkeit, verringerter Appetit, Kurzatmigkeit. Wegen der Vagheit dieser Symptome, die auch ganz andere Ursachen haben können, ist es für den Arzt sehr schwer, eine genaue Diagnose zu stellen. Löwy (2) gibt als ein wichtiges Frühsymptom an: Schwindel beim Sehen nach oben. Eine kumulative Wirkung, wie bei Bleivergiftung, ist beim Kohlenoxyd jedoch vollständig ausgeschlossen.

SHELLY, CAMB und LOND nennen einige Fälle chronischer CO-Vergiftung durch Öfen; die neurasthenischen Symptome verschwanden im Sommer und während Wochenenden.

HOLM beobachtete bei Hausfrauen oft allgemeine vage Beschwerden, welche nach Verbesserung von defekten Gaskochöfen und Gummischläuchen immer verschwanden. Bei solchen Leuchtgasvergiftungen können jedoch auch wohl andere Stoffe als das CO eine chronische Wirkung verursachen. Außerdem ist die Beurteilung solcher Fälle sehr schwer wegen der Möglichkeit von Suggestion.

KOHN-ABREST (3) äußert die Meinung, daß mittels exakter Blutgasanalysen, mit denen kleine Mengen HbCO z. B. 4% nachgewiesen wurden, neben kleinen in der Luft konstatierten CO-Mengen und dem Auftreten von Gesundheitsbeschwerden, der Beweis für das Vorkommen der chronischen CO-Vergiftung geliefert ist.

Bei der chronischen Vergiftung durch Kohlenoxyd besteht offenbar auch eine größere Empfindlichkeit für Infektionskrankheiten. Dies wurde durch Tierversuche von DI MATTEI beobachtet, der fand, daß chronisch vergiftete Tiere rascher an Infektionen zugrunde gingen. Von EGDAHL wurde dies bestätigt, indem er eine erhöhte Empfänglichkeit für Tuberkulose und Staphylokokken durch Meerschweinchenversuche konstatierte, nachdem diese während einer

Woche täglich der Einwirkung von 1⁰/₁₀₀ CO, wobei 25—30% HbCO gebildet wurde, ausgesetzt waren.

Eine andere Frage ist die, ob eine *Gewöhnung* an chronische CO-Vergiftung entsteht. HALDANE (zitiert von HENDERSON, HAGGARD u. a.) schrieb, daß nach einer großen Anzahl Versuchen bei sich selbst eine gewisse „Akklimatisierung“ eintrat, wovon eine erhöhte Resistenz für CO die Folge war. FORBES teilte mit, daß von einigen Bergarbeitern das CO auf die Dauer besser ertragen wird. Tatsächlich reagiert der Körper auf die fortgesetzte Einwirkung kleiner Mengen Kohlenoxyd durch eine Zunahme der Erythrocyten¹ und eine Vergrößerung des Atemvolumens, wie dies auch bei einem Aufenthalt in großer Höhe geschieht. Sind die Anoxämieperioden unregelmäßig, wie dies bei Garagenarbeitern der Fall ist, dann kommt keine Akklimatisierung zustande, doch kann ein schwer definierbarer Zustand von Nervosität, Reizbarkeit und Mattigkeit (die Symptome der Luftkrankheit) entstehen (HENDERSON und HAGGARD [4]). Diese wenig ausgesprochene Erscheinungen sind leicht mit Nervenstörungen zu verwechseln.

Einen trefflichen Fall davon teilt die Ärztin LUDEN mit. Sie wohnte in einem Haus, wo CO von dem Herd der Zentralheizung im Keller gebildet wurde, und beschreibt sehr genau die Symptome, die bei ihr und ihren Hausgenossen auftraten. Es entstand endlich eine Überempfindlichkeit für kleine CO-Mengen (dies steht im Gegensatz zu der obengenannten Gewöhnung). Die konsultierten Ärzte schrieben die Erscheinungen einer Hysteroneurasthenie zu. Schließlich kam LUDEN jedoch durch das Auftreten einer akuten CO-Vergiftung im Keller zu der genauen Diagnose. Die Versetzung des Heizungssystems aus dem Keller der Wohnung nach der Garage brachte endlich die Heilung.

Anfang 1927 wurde von SLEESWIJK bei Chauffeuren und Garagenpersonal in Holland eine Ermittlung erhoben bezüglich des Gesundheitszustandes im Automobilbetrieb. Von denjenigen, die die Fragebogen zurückschickten, gaben 5% Beschwerden durch Auspuffgase an, während bei 7% laut Angabe Nervenstörungen vorlagen. Dieser letztere hohe Prozentsatz wird zum Teil wohl abnormal langen Arbeitszeiten zugeschrieben werden müssen, doch es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Beschwerden teilweise auch die Folge des chronischen Einflusses kleiner CO-Mengen sind.

Bezüglich der Möglichkeit einer chronischen Vergiftung ist die Geschwindigkeit, mit der kleine Mengen Kohlenoxyd wieder aus dem Blute abgegeben werden, von großer Bedeutung. Betreffs dieser Geschwindigkeit stehen hauptsächlich nur für höhere CO-Gehalte des Blutes Literaturangaben zur Verfügung:

HALDANE (2) beobachtete schon, daß die Entfernung des CO aus dem Blute viel langsamer als die Aufnahme geschah. Später wurden von vielen Untersuchern vergleichende Versuche mit Menschen und Tieren, die CO eingeatmet hatten, angestellt, um die Entfernung des CO zu studieren. Man gab ihnen dann Luft,

¹ Mittels Tierversuche wurde dies von NASMITH und GRAHAM gezeigt. APFELBACH (zit. nach LÖWY [1]) fand außer einer beträchtlichen Zunahme der Erythrocytenzahl eine Zunahme des Hämoglobingehaltes. Dasselbe konstatierte auch SCHELLENBERG.

MAY (2) beobachtete an chronisch vergifteten Hunden während der ersten 15 Tage eine Zunahme der Erythrocytenzahl und danach eine Steigung des Hämoglobingehaltes.

SAYERS, YANT, LEVY u. FULTON konstatierten gleichfalls bei den 68 Tage dauernden Auspuffgasexperimenten auf Menschen eine Zunahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl; schädliche Einflüsse auf die Gesundheit wurden nicht wahrgenommen.

Sauerstoff, oder Sauerstoff mit einigen Prozenten CO_2 zum Einatmen. Es stellte sich heraus, daß in der genannten Reihenfolge die Entfernung des CO rascher zustande kam. So nahmen HENDERSON und HAGGARD (1, 2) Experimente an Hunden und Menschen vor, deren Resultate hauptsächlich von NICLOUX, WALTON u. a., COHEN TERVAERT, SAYERS und YANT (1), und SAYERS, YANT, LEVY und FULTON bestätigt wurden. Die Ergebnisse dieser Versuche sind für die Behandlung von ernsten akuten Vergiftungsfällen von großer Bedeutung, obwohl die Angaben hinsichtlich des Kohlendioxidzusatzes zum Sauerstoff nicht alle übereinstimmen. Für den hier beabsichtigten Zweck bieten die Untersuchungen von SAYERS u. a. einige brauchbare Daten. Mittels Blutanalysen mit der Tanninmethode¹ wurde festgestellt, daß bei Einatmung von Luft eine Abnahme des HbCO-Gehaltes von 20 bis zu 5% erst in 11 Stunden erreicht wurde. Abnahmen von 25 bis zu 4% und 30 bis 3% HbCO forderten bzw. 9 und $8\frac{1}{2}$ Stunden, alles bei Ruhe oder mäßiger Bewegung. Bei hoher Arbeitsintensität fanden die Untersucher eine beträchtlich raschere Entfernung. HENDERSON, HAGGARD u. a. konstatierten in $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde eine Verringerung von 10 bis zu 5% HbCO, was mit einer weit schnelleren Abgabe übereinstimmt.

FARMER und CRITTENDEN untersuchten mittels einer verbesserten VAN SLYKE-Methode das Blut einer Anzahl Arbeiter in der Eisenindustrie. Nach dem Arbeitstag um 16 Uhr wurde durchschnittlich 6,26% HbCO gefunden. Am nächsten Morgen 8 Uhr war durchschnittlich noch 2,11% HbCO vorhanden. Dies weist wieder auf eine außerordentlich langsame Abgabe des Kohlenoxyds hin. Die genannten Untersucher erklären diese Erscheinung durch die Annahme von möglichen physiologischen Effekten, von einer fortdauernden Vergiftung während längerer Zeit verursacht.

Wir selbst haben Versuche angestellt bezüglich der Abgabegeschwindigkeit bei einer Person mit einem Körpergewicht von 83 kg und einem Hämoglobingehalt von 85 (SAHLI). Nach Einatmung eines CO-Luftgemisches wurde nach bestimmten Zeiten das Blut mittels der von PILAAR (1, 2) beschriebenen Mikromethode analysiert. Die Ergebnisse bei Ruhe (Sitzen), Gehen und schwerer Arbeit sind in untenstehender graphischer Darstellung aufgenommen (Abb. 4).

Wie man erwarten konnte, ist die Kurve für Ruhe flacher als die für Gehen und Arbeit, in welchen letzteren Fällen das CO rascher abgegeben wird. Die punktierten Teile der Linien geben den wahrscheinlichsten Verlauf noch etwas weiter an. Die Linien sind schwach konkav, d. h. die Abgabe geschieht etwas langsamer, je nachdem der CO-Gehalt abnimmt.

Die Kurve für Arbeit ist im Anfang beträchtlich steiler als am Ende. Die Ursache dieser Abweichung liegt im Charakter der schweren Arbeitsverrichtung. Der eintretenden Müdigkeit zufolge wird unwillkürlich die Arbeitsintensität und damit die Lungendurchlüftung abnehmen. Die eigentliche Abgabegeschwindigkeit bei schwerer Arbeit wird also am besten vom ersten steilen Teil der Kurve angegeben.

Will man die Abgabegeschwindigkeit des CO in einem bestimmten Augenblick wissen, so muß man in diesem Punkte an der Linie eine Tangente zeichnen; diese gibt dann den Verlauf des CO-Gehaltes an unter der Voraussetzung, daß

¹ Vgl. SAYERS und YANT (2).

die weitere Abnahme linear geschehen würde. Diese Tangente ist in den Darstellungen für Ruhe und Gehen bei einem CO-Gehalt von 0,016 und 0,012 ccm angegeben. Daraus ergeben sich die folgenden Abnahmen:

Ruhe 0,0019 bzw. 0,0014 ccm CO/ccm Blut pro Stunde
 Gehen 0,0032 „ 0,0029 ccm CO/ccm Blut „ „

Es ergibt sich also, daß sowohl bei einem Gehalt von 0,016 als von 0,012 die Entfernung des CO bei Gehen ungefähr zweimal so rasch als bei Ruhe geschieht.

Das Ergebnis aller dieser Experimente ist, daß das Kohlenoxyd nur langsam von dem Blute abgegeben wird. Es ist einleuchtend, daß dadurch die Wirkung

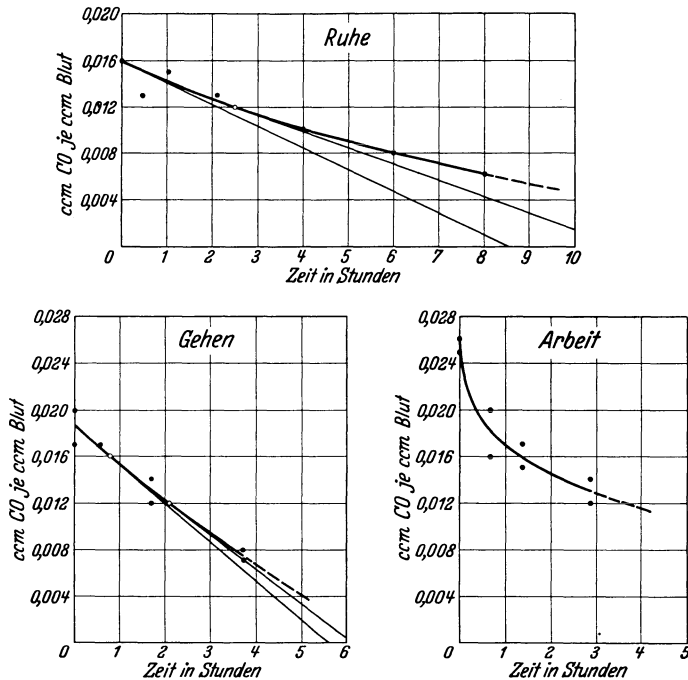


Abb. 4. Die Abgabegeschwindigkeit von CO durch das Blut bei Ruhe, Gehen und Arbeit.

von nur momentan aber periodisch auftretenden höheren CO-Konzentrationen in der Luft von Garagen die Gefahr einer chronischen CO-Vergiftung bedeutend erhöht.

Noch schwerer ist der chronische Einfluß der anderen in Auspuffgasen vorkommenden schädlichen Stoffe zu konstatieren; hiervon ist noch so gut wie nichts bekannt. Eine chronische Wirkung dieser Stoffe ist nicht unmöglich und es wäre nicht unwahrscheinlich, daß die Lösung einiger jetzt noch rätselhaften Krankheitserscheinungen gerade hier zu suchen wäre. Es mögen hier die in den letzten Jahren, besonders in den Großstädten, die immer an Zahl zunehmenden Fälle von Lungenkrebs und Thrombose genannt werden. Die Möglichkeit der Beziehung zwischen der Zunahme von Lungenkrebs und der Entwicklung des Automobilverkehrs wurde schon von LANE geäußert. Für Thrombose wurde von KUNTZEN bei Versuchstieren, welche lange Zeit verdünntem

Auspuffgas ausgesetzt waren, eine erhöhte Empfänglichkeit festgestellt. Es wäre nur durch Studium ausgedehnter Statistiken nachzuweisen, ob tatsächlich z. B. Garagenpersonal einen solchen Einfluß erfährt.

D. Die Verunreinigung der Straßenluft durch Auspuffgase.

Mit Rücksicht auf die gewaltige Zunahme des Automobilverkehrs in den letzten Dezennien hat man die Frage aufgeworfen, ob die Luft verkehrsreicher Straßen in den Großstädten vielleicht so verschlechtert wäre, daß sie gesundheitsschädlich genannt werden müßte. LIESEGANG (2) berechnete in 1928 für Berlin eine tägliche Entwicklung von 240 000 cbm CO.

In den vereinigten Staaten, wo das Problem am dringendsten ist, wurden zuerst von HENDERSON und HAGGARD (3) Versuche auf diesem Gebiete angestellt. Bei ihrer Untersuchung verbreiteten die aus dem Auspuff eines stehenden Autos entweichenden Gase sich in einen kegelförmigen Raum, in dem sich in kurzer Entfernung (z. B. 1—2 m) des Autos noch 0,4—0,6‰ CO befand. Während der Fahrt wird der Kegel gestreckt; es wurde dann in 10 m Entfernung 0,1—0,2‰ CO gefunden. In den Straßen von New York (namentlich 5. Avenue) nahmen sie außerdem zwei Arten von Luftproben, nämlich rasche und langsame. Die letzteren wurden in einem fahrenden Auto genommen, indem man mit Wasser gefüllte Flaschen langsam (bis zu einer Stunde) leerlaufen ließ; die Ausmündungsrohre dieser Flaschen endeten seitwärts des Wagens in Atmungshöhe des Führers. Die Proben von kurzer Dauer wurden gewöhnlich hinter einem Autobus oder Frachtwagen oder während Verkehrssperrungen und des in Bewegungsetzens des Verkehrs genommen. Die Proben wurden nach der Jodpentoxydmethode nach TEAGUE analysiert. Oft fanden HENDERSON und HAGGARD einen CO-Gehalt von ungefähr 0,1‰ in Straßen mit lebhaftem Verkehr; selbst 0,2‰ kam nicht selten vor. Verschiedene Male fanden sie, gewöhnlich unmittelbar hinter einem Autobus, noch höhere Konzentrationen (bis zu 0,46‰); jedoch haben diese, wegen der kurzen Zeitdauer ihres Bestehens geringere Bedeutung als die *durchschnittliche* Zusammensetzung der Luft. Bei den langsam genommenen Proben variierte der CO-Gehalt von 0,06 bis 0,21‰.

Schon früher fanden HENDERSON, HAGGARD u. a. in der Luft der Haltestelle für Taxis beim Grand Central Station in New York von 0,036 bis 0,212‰ CO.

Später wurden von CONNOLLY u. a. eine große Anzahl Luftproben aus den Straßen Chicagos untersucht. Sie wurden auf den Trottoiren in einer Höhe von ungefähr 1 m genommen, indem man aus den Probeflaschen eine Kochsalzlösung oder Wasser ausströmen ließ. Die Analyse geschah nach der Jodpentoxydmethode von MARTINEK und MARTI. In 85% der Fälle fanden sie 0,05‰ oder weniger, in 63% 0,03 oder weniger und in nur 1,4% der Fälle 0,091—0,1‰. Der Mittelwert aller Proben für die ganze Stadt betrug 0,031‰; auf den Boulevards wurde durchschnittlich 0,0476‰, in Verkehrsstraßen 0,025‰ und in Wohn- und Industriestraßen nur 0,0125‰ gefunden. Auf dem Michiganboulevard fanden sie während der Spitzenstunden des Verkehrs Gehalte von 0,065 und 0,071‰.

Obwohl diese Proben 5 Jahre später in Chicago genommen wurden, wo der Verkehr doch kaum weniger lebhaft als in New York ist, sind die Zahlen niedriger als die von HENDERSON und HAGGARD. Man muß jedoch bedenken, daß

die in New York untersuchten Proben von dem Fahrweg, während die von CONNOLLY u. a. alle von den Trottoiren stammten.

BLOOMFIELD und ISBELL endlich untersuchten eine Anzahl Luftproben in vierzehn der größten Städten der Vereinigten Staaten an sehr lebhaften Verkehrspunkten. Die Analyse geschah wieder wie bei HENDERSON und HAGGARD. Der Mittelwert von 141 dieser Proben (in den Spitzenstunden genommen), ergab $0,08\text{‰}$ CO. Nur bei 24% der Proben betrug der CO-Gehalt mehr als $0,1\text{‰}$. Unter einer überdeckten Durchfahrt wurde $0,2\text{‰}$ gefunden. Diese Zahlen stimmen wieder mit den von HENDERSON und HAGGARD gefundenen Werten überein.

In Frankreich wurden schon vor der Entwicklung des Automobilverkehrs von GAUTIER Luftanalysen verrichtet. In der Pariser Straßenluft fand er bis $0,0093\text{‰}$ CO, durchschnittlich $0,002\text{‰}$ CO.

FLORENTIN untersuchte mittels der Blutmethode (vgl. NICLOUX) in 1926 und 1927 gleichfalls in Paris eine Anzahl Luftproben bei variiertem Verkehr und verschiedenen Witterungsverhältnissen. Von den 23 Proben aus den Straßen war nur in acht der CO-Gehalt höher als $0,03\text{‰}$. Der höchste CO-Gehalt bei sehr lebhaftem Verkehr betrug $0,045\text{‰}$. In größeren Höhen (1., 2. und 3. Etagen) war der Gehalt geringer.

Kurze Zeit später wurden von CAMBIER und MARCY solche Versuche in Paris angestellt; sie kamen zu ungefähr denselben Ergebnissen wie FLORENTIN. Während Verkehrsversperrungen fanden sie in Atemhöhe (1,60 m) Gehalte von $0,01\text{—}0,05\text{‰}$, in einer Höhe von 20 cm $0,08\text{—}0,13\text{‰}$ CO (einmal $0,50\text{‰}$). Auf dem Trottoir einer der lebhaftesten Straßen (in einer Höhe von 1,60 m) fanden sie während Verkehrsversperrungen bis $0,06\text{‰}$; bei freiem Verkehr betrug der Gehalt gewöhnlich weniger als $0,01\text{‰}$. Beim Vergleich dieser Zahlen mit denen von GAUTIER haben sich, wie CAMBIER und MARCY meinen, die Verhältnisse durch den Automobilismus nicht nennenswert geändert.

Mit den amerikanischen Untersuchungen verglichen, fällt der verschiedene Gehalt direkt auf. Außer in dem soviel lebhafteren Verkehr in den Städten der Vereinigten Staaten, wird die Ursache vielleicht auch wohl in der weniger sorgfältigen Carburatoreinstellung durch die amerikanischen Chauffeure zu suchen sein.

In Deutschland wurden zuerst von HAHN und HIRSCH solche Experimente nach der von ihnen ausgearbeiteten Methode ausgeführt¹. In der Berliner Straßenluft fanden sie bis $0,43\text{‰}$ oxydierbare Kohlenstoffverbindungen; 1 m hinter einem stehenden Automobil wurden $1,68\text{‰}$ gefunden. Der niedrigste Gehalt betrug $0,03\text{‰}$.

Von KEESER u. a. wurden gleichfalls in Berlin Luftanalysen angestellt. Bei dieser Untersuchung wurde die Jodpentoxydmethode verwendet, wozu zum Teil auch Kohlenwasserstoffe und Kohlendioxyd einzeln bestimmt wurden. In elf solcher Versuche in Straßen mit starkem Verkehr wurde in drei Fällen kein CO gefunden, in fünf betrug der CO-Gehalt $0,02\text{—}0,06\text{‰}$, und in drei etwa $0,2\text{‰}$. Der höchste Gehalt betrug $0,27\text{‰}$; hierbei wurden auch viele Kohlen-

¹ Der CO₂-Gehalt der zu untersuchenden Luft wird hier direkt und nach Verbrennung über Kupferoxyd bestimmt. Der Unterschied beider Werte ergibt die Menge der oxydierbaren Kohlenstoffverbindungen und ist nach HAHN und HIRSCH ein Maß für den Geruch und die Giftigkeit.

wasserstoffe gefunden, nämlich $0,16\text{‰}$ CH_4 , $0,05\text{‰}$ leichte Kohlenwasserstoffe (C_2 . . .) und $0,03\text{‰}$ schwere Kohlenwasserstoffe (C_5 . . .) ¹. Bei einer großen Anzahl weiterer Experimente wurde nur der CO-Gehalt bestimmt. Sie wurden stets bei Verkehrspolizisten in Atemhöhe genommen, nachdem die durch Verkehrshemmungen gesammelte Reihe von Wagen sich in Bewegung gesetzt hatte. Starke Schwankungen im CO-Gehalt kamen vor; die hohen Werte, die durch das Vorüberfahren von Gaswolken an der Mündung der Probeflasche verursacht wurden, bestanden nur kurze Zeit. Bei insgesamt 101 Analysen kam zwölfmal gar kein Kohlenoxyd vor; in 95 Fällen blieb der CO-Gehalt niedriger als $0,16\text{‰}$, indem nur dreimal eine Konzentration von mehr als $0,16\text{‰}$ vorkam (höchster Gehalt $0,23\text{‰}$). In 31 Fällen wurde ein CO-Gehalt von $0,10\text{‰}$ und höher gefunden. Die Probenahmen geschahen wie die von HAHN und HIRSCH ziemlich rasch (in einem Bruchteil einer Minute).

MAY (1) nahm in den verkehrsreichen Straßen von Dresden Proben von etwas längerer Dauer (3—5 Minuten). Er fand bis $0,058\text{‰}$ CO (bestimmt mittels Jodpentoxyd nach Kühlung des Gases mit flüssiger Luft). Hinter einem fahrenden Autobus wurde über eine Strecke von 1 km (in einer Entfernung von 5 m) bis $0,021\text{‰}$ CO gefunden.

Die Berliner Zahlen stimmen, im Gegensatz zu den französischen, mit den amerikanischen Werten überein.

HEPPLE fand während Verkehrssperrungen in den Londoner Straßen 1—2 m hinter den Wagen von 31 Proben nur 2 mit $0,1\text{‰}$ CO. Alle übrigen waren niedriger. In 10 variierte der CO-Gehalt von 0,05 bis 0,1 und in 18 war er niedriger als $0,05\text{‰}$. Nur in einem Fall wurde $0,17\text{‰}$ gefunden, als sich nämlich die Gasflasche in der Nähe des Auspuffes befand. Die Analysen wurden nach der Blutmethode ausgeführt.

Wir selbst untersuchten eine Anzahl Luftproben auf den Trottoiren der lebhaftesten Verkehrswege in Holland. In 18 der 19 Proben war der CO-Gehalt niedriger als $0,05\text{‰}$. Nur einmal wurde $0,11\text{‰}$ gefunden ².

Aus obengenannten Ziffern geht hervor, daß trotz der außerordentlich großen Anzahl vorüberfahrenden Wagen (bei der Untersuchung von CAMBIER und MARCY passierten bis 2600 Automobile pro Stunde, bei CONNOLLY u. a. selbst bis 1000 pro 5 Minuten), der Kohlenoxyd Gehalt der Straßenluft im allgemeinen auffallend niedrig bleibt. Die entweichenden Auspuffgase werden also offenbar sehr bald verdünnt. Selbst bei Windstille fanden KEESER u. a. in 50 cm Entfernung des Auspuffes eines stehenden Wagens eine ungefähr zehnfache Verdünnung; an fahrendem Wagen 15- bis 30fach (bei Geschwindigkeiten von 10 bis 40 km pro Stunde). In einer Entfernung von 1 m war die Verdünnung selbst mehr als 30- bis 120fach. FROBOESE fand in ungefähr 35 cm Entfernung hinter dem Auspuff eines stehenden Taxis $0,82\text{‰}$ CO; in 1 m Entfernung hinter dem Auspuff eines Autobus während des Aussteigens von Passagieren $0,17\text{‰}$.

Wir selbst nahmen eine Probe in etwa 1 m Höhe, ungefähr 1 m hinter einem stehenden Ford in dem Strom des Auspuffgases. Der Motor drehte ziemlich rasch und es gab relativ viel Wind. Die Analyse geschah nach HAHN und HIRSCH ³.

¹ Alles in Volumpromille.

² Die Analyse geschah mittels der Jodpentoxydmethode nach Entfernung der störenden Gase durch Natronkalk, Chlorcalcium, aktive Kohle (Norit) und Phosphorpentoxyd.

³ Loc. cit. S. 359.

1. Mit Verbrennung . . .	0,82 ⁰ / ₁₀₀ CO ₂
2. Ohne Verbrennung . . .	0,57 ⁰ / ₁₀₀ CO ₂
3. Unterschied	0,25 ⁰ / ₁₀₀

Obwohl in einem unbelastet drehenden Motor eine sehr unvollständige Verbrennung auftritt (dies ergibt sich auch aus den Werten 1 und 2), waren die schädlichen unverbrannten Gase hier schon zu einer wenig bedeutenden Konzentration verdünnt.

Die natürliche Straßenventilation wirkt hieran noch mit. Man kann hier die Lüfterneuerung durch horizontale und diejenige durch vertikale Strömungen unterscheiden. Die ersteren haben in windreichen Gegenden gewöhnlich die größte Bedeutung, aber auch die letzteren spielen eine wichtige Rolle. Die Bedeutung der aufsteigenden Luftströmungen wurde von KOHN-ABREST (4) gezeigt, der auf dem Eiffelturm in 288 m Höhe einen etwas größeren CO₂- und CO-Gehalt der Luft als unten konstatierte. Selbstverständlich sind die Verhältnisse sehr stark von atmosphärischen Einflüssen abhängig.

Ein besseres Bild der hygienischen Verhältnisse als mittels Luftanalysen erzielt man durch die Bestimmung des CO-Gehaltes des Blutes von Personen, welche die Luft lange Zeit einatmen müssen. Da das Kohlenoxyd im Blute viel länger festgehalten wird, sind die so gefundenen Werte viel zutreffender. In verschiedenen Weltstädten wurden solche Untersuchungen angestellt:

Nach FIELDNER, YANT und SATLER (1) betrug der CO-Gehalt von Verkehrspolizisten nach Verkehrsstauung in dem damals noch natürlich ventilierten Liberty-Tunnel in Pittsburgh bis 35—45%. Dies war jedoch ein Ausnahmefall.

WILSON u. a. untersuchten im Jahre 1925 das Blut von 14 Verkehrspolizisten an lebhaften Punkten in Philadelphia, nach einer Dienstzeit von 8 Stunden. Bei der Untersuchung nach der Tannin-Methode (vgl. SAYERS u. YANT [2]), wurde bis 30% HbCO gefunden; bei 6 Beamten betrug der Gehalt 20—30%. Verschiedene von ihnen klagten am Ende der Dienstzeit über Kopfschmerz, leichte Unpäßlichkeit und Muskelschwäche. Als etwas später eine Anzahl Bestimmungen nach einer genaueren Methode von VAN SLYKE u. a. ausgeführt wurde, fanden sie bei 18 Polizisten 0,009—0,0228 ccm CO pro ccm Blut, was nach ihnen mit 5—13% HbCO übereinstimmte. Die genannten Untersucher betrachten das Vorkommen chronischer CO-Vergiftung in den Straßen als erwiesen.

BUNDESEN (vgl. CLEMENS und THOMPSON) erklärt, daß 25 Verkehrsbeamte an lebhaften Verkehrspunkten in Chicago fast ohne Ausnahme über Ermüdung, Kopfschmerz, trockene Kehle und Reizung der Atemwege klagten. Ohne weiteres steht es nicht fest, ob hier die Automobilgase die Ursache dieser Erscheinungen sind.

Wir selbst analysierten das Blut von 36 Verkehrspolizisten an lebhaften Verkehrspunkten in Rotterdam, Haag und Amsterdam, wobei für genannten Städten durchschnittlich bzw. 0,003, 0,004 und 0,008 ccm CO/Kubikzentimeter Blut gefunden wurde. In 30 Fällen war der Gehalt niedriger als 0,010 ccm CO/Kubikzentimeter Blut; der höchste CO-Gehalt betrug 0,017 ccm. Es zeigte sich keine Beziehung zwischen dem CO-Gehalt des Blutes und der immer von Verkehrsbeamten selbst abgegebenen Verkehrsintensität. Beschwerden, wie Kopfschmerz usw. wurden von sieben erwähnt. Es ist aber unwahrscheinlich, daß diese niedrigen CO-Gehalte eine chronische Vergiftung verursachen würden.

Außerdem muß man berücksichtigen, daß die Proben während und direkt nach den Spitzenstunden genommen wurden. Bei diesen Verkehrsbeamten betrug die Dienstzeit höchstens zwei aufeinanderfolgende Stunden. Es verdient starke Betonung, daß sie neben der kurzen Zeit der Verkehrsregelung in den übrigen Stunden des Tages gewöhnliche Aufsichtsdienste verrichten. Die in Philadelphia vorgeschriebenen achtstündigen Dienstzeit als Verkehrsbeamter ist sehr stark abzuraten.

Obwohl der Kohlenoxydgehalt der Straßenluft als ein unbedeutender hygienischer Faktor erscheint, kann dies nicht ohne weiteres von den anderen in Auspuffgasen vorkommenden schädlichen Bestandteilen gesagt werden, besonders von dem oft sehr übelriechenden Qualm, der von unvollständiger Verbrennung des Schmieröls herrührt.

Es wäre deshalb mit Rücksicht darauf ratsam, die Einführung des von HENDERSON und HAGGARD (3) angegebenen vertikalen Auspuffes anzuwenden. Die genannten Untersucher machen den Vorschlag, das Auspuffrohr an der Hinterseite des Autos nach oben, bis mindestens 5 cm über das Dach hinaus, umzubiegen. Hierdurch werden die Auspuffgase kräftig in senkrechter Richtung ausgestoßen und somit in höhere Luftschichten geführt, wo sie bald verdünnt werden, ohne die Fußgänger zu belästigen. Technische Schwierigkeiten können bezüglich des vertikalen Auspuffes nicht angeführt werden. Auch sind die aus ästhetischen Gründen hiergegen angeführten Einwände, namentlich für Automobusse, die durch ihre schweren Motoren gerade eine starke Luftverunreinigung bewirken, unseres Erachtens hinfällig. Besonders beim Langsamfahren oder Stehen von Verkehrsreihen, wo jetzt die Führer nicht ganz geschlossener Wagen den Gasen der vorausfahrenden Autos ausgesetzt sind, würde das vertikale Auspuffrohr zum Nutzen gereichen.

E. Die Verunreinigung der Luft in Garagen.

1. Literaturübersicht.

Überall, wo die Auspuffgase sich ansammeln können, wird nach kurzer Zeit schon eine sehr giftige Atmosphäre entstehen können. Es ist also zu erwarten, daß in Garagen die Verhältnisse am ungünstigsten sind. Besonders ist die Gefahr groß, wenn die Garage außerdem eine Reparaturstätte ist, wo oft Reparaturen mit drehendem Motor verrichtet werden. Nicht selten läßt man im Winter die Motore nur zur Heizung der Garage drehen. Die Automobilhallen im allgemeinen kann man in öffentliche und private Garagen einteilen. Jede dieser Arten hat ihre eigenen Gefahren. In den gewöhnlich größeren öffentlichen Garagen wird, abgesehen von der unmittelbaren Umgebung des Auspuffes, eine tödliche Luftverunreinigung nicht bald erreicht. Wegen der großen Anzahl Wagen und des unvermeidlichen Rangierens damit, wird gewöhnlich an der einen oder anderen Stelle wohl ein Motor drehen, so daß es hier oft eine ständige Luftverunreinigung gibt, durch welche die Arbeiter sich leicht chronische oder subakute Intoxikationen zuziehen können. Hingegen ist in den privaten Garagen, die gewöhnlich klein sind, die Gefahr für chronische Vergiftung geringer und die für akute Intoxikationen wegen des kleinen Luftvolumens größer, wenn sich ein Motor bei geschlossenen Türen dreht. Dies geschieht im Winter noch viel zu oft, nämlich um den Motor warmlaufen zu lassen. Gerade dadurch kommen die

meisten tödlichen Fälle vor. Ein ungünstiger Umstand ist es, daß der Motor eben im Leerlauf den höchsten CO-Gehalt produziert (vgl. Abschnitt B unserer Veröffentlichung). Wenn man berücksichtigt, daß ein Automobilmotor im Leerlauf im Durchschnitt 50 Liter Kohlenoxyd pro Minute entwickeln kann, so ist es einleuchtend, daß ein Motor in einer kleinen Garage nicht lange zu drehen braucht, um eine tödliche Konzentration von CO in der Luft herbeizuführen. Die große Gefahr bei diesen Vergiftungsfällen besteht darin, daß oft der Betroffene plötzlich kollabiert, vielleicht noch unter Erhaltung des Bewußtseins, aber als Folge des Versagens der Muskeln unfähig ist, sich selbst zu retten, oder sogar um Hilfe zu rufen. Wird nicht schnell Hilfe geleistet, so tritt bald der Tod ein.

In den Vereinigten Staaten wurde die Untersuchung der Garagenluft wieder am ersten durchgeführt.

Im Jahre 1919 ließen BURRELL und GAUGER in einer geschlossenen Garage von ungefähr 135 cbm einen Motor drehen. Nach 15 Minuten erwies sich die Luft in der Nähe des Autos schon als sehr gefährlich ($4\frac{0}{100}$ CO). In fast der ganzen Garage war nach 20—30 Minuten die Luft außerordentlich giftig (bis $6\frac{0}{100}$ CO).

HENDERSON und HAGGARD (3) fanden schon nach 5 Minuten Drehen eines 1-Ton Trucks in einer kleinen Garage (Inhalt ungefähr 140 cbm) einen CO-Gehalt von $0,7\frac{0}{100}$.

YANT, JACOBS und BERGER ließen in einer geschlossenen Garage von etwa 80 cbm Inhalt einen Personenwagen unbelastet drehen. Ein in der Garage eingeschlossener Hund war nach 12 Minuten bewußtlos. Nach 25 Minuten war das Tier tot. Die Luft zeigte schon einen CO-Gehalt von $13,1\frac{0}{100}$; das Blut des Hundes enthielt 80% HbCO. Nach 60 Minuten betrug der CO-Gehalt $19,7\frac{0}{100}$ und nach 112 Minuten stockte der Motor durch Sauerstoffmangel; die Konzentration des Kohlenoxyds in der Luft betrug alsdann $21,0\frac{0}{100}$. Bei Wiederholung dieser Versuche mit einem $1\frac{1}{2}$ -Ton Truck war der Gehalt bzw. nach 10 Minuten $4,2\frac{0}{100}$, 30 Minuten $11,8\frac{0}{100}$, 60 Minuten $19,1\frac{0}{100}$, 90 Minuten $21,7\frac{0}{100}$, 120 Minuten $22,4\frac{0}{100}$ und 175 Minuten $24,3\frac{0}{100}$; in diesem Moment stockte der Motor wieder.

CIAMPOLINI stellte während des Winters 1923/24 eine Untersuchung nach den Verhältnissen einer Anzahl öffentlicher Garagen in New York an. In 31 Garagen wurden Luftproben genommen, wobei 7mal $0,5\frac{0}{100}$, 7mal $1\frac{0}{100}$, 9mal $1,5\frac{0}{100}$ und 1mal selbst $2\frac{0}{100}$ CO gefunden wurde. Die Analysen wurden mittels der Tannin-Methode angestellt. Nur in 7 Garagen enthielt die Luft kein Kohlenoxyd. Dabei soll bemerkt werden, daß wegen des kalten Wetters oft die Garagentüren geschlossen gehalten wurden. Es ist nicht verwunderlich, daß die Arbeiter in fast allen Fällen Gesundheitsbeschwerden hatten.

SALLS (2) untersuchte, gleichfalls mit der Tannin-Methode, die Luft von 71 Garagen und Reparaturstätten. Der Mittelwert aller Ergebnisse war $0,09\frac{0}{100}$, der Mittelwert für Reparaturstätte betrug $0,11\frac{0}{100}$. In zwei Werkstätten betrug der CO-Gehalt 0,32 und $0,38\frac{0}{100}$. Von den 71 Garagen war in 27 der CO-Gehalt höher als $0,1\frac{0}{100}$ (durchschnittlich $0,15\frac{0}{100}$).

BLOOMFIELD und ISBELL fanden bei 102 Versuchen in 27 großen Garagen einen Mittelwert von $0,21\frac{0}{100}$ CO. In 59% der Fälle wurde mehr als $0,1\frac{0}{100}$, in 18% mehr als $0,4\frac{0}{100}$ gefunden.

KATZ und FREVERT (1) stellten in zwei großen Garagen in Washington und Pittsburgh einen kontinuierlichen CO-Registrierapparat auf¹, mit dem der CO-Gehalt der Luft während einiger Wochen bzw. Monate kontinuierlich registriert wurde. Die obere Grenze des Apparates betrug 0,89‰ CO. Diese wurde nur selten und nur während einiger Augenblicke übertroffen. In der ersten Garage war der durchschnittliche CO-Gehalt während der Zeit von 7²⁰ bis 16³⁰ Uhr nie höher als 0,1‰; der maximale Durchschnittswert einer Stunde betrug 0,28‰. In der zweiten wurde während der Zeit von 6 bis 18 Uhr ein höchster Durchschnittswert von 0,164‰ gefunden; der höchste Mittelwert während einer Stunde betrug 0,433‰. Zu diesen Ergebnissen soll bemerkt werden, daß sehr kaltes Wetter während der Untersuchung nicht vorkam.

In Deutschland wurden gleichfalls CO-Bestimmungen in Garagenluft verrichtet.

WIRTH und KÜSTER ließen einen Motor in einer geschlossenen Garage von 42 cbm unbelastet drehen. In einer Höhe von 80 cm oberhalb des Fußbodens fanden sie nach 15 Minuten 2,34‰, nach 25 Minuten 4,01‰ CO. Bei einem zweiten Versuch in einer Höhe von 1,80 m waren die Resultate bzw. 2,7 und 3,6‰ CO.

KEESER u. a. nahmen Luftproben in der großen Omnibusgarage der Berliner Verkehrsgesellschaft während des Leerlaufens aller Motore. Von den 14 in Atemhöhe genommenen Proben variierte in 13 der CO-Gehalt von 0,02 bis 0,09‰; einmal kam 0,17‰ vor (direkt im Strom des Auspuffgases eines fahrenden Wagens). Die Garage besaß an den Seiten zwei große Ventilatoren, die frische Luft hineinstauten; oben in der Garage waren Ventilationsklappen angebracht.

HEPPEL fand in vier großen Londoner Garagen, wenn der zu erwartende CO-Gehalt am größten war, 5mal mehr als 0,1‰ CO (wovon 3mal ein Höchstwert von 0,18‰), 9mal 0,05—0,1‰ und einmal weniger als 0,05‰.

Aus dem Obenstehenden geht hervor, daß in den amerikanischen öffentlichen Garagen der CO-Gehalt am höchsten ist. Von besonderer Bedeutung sind die Beobachtungen von KATZ und FREVERT, die sich über eine längere Zeit erstrecken. Erst dann bekommt man ein genaues Bild der hygienischen Verhältnisse der Garagen. Die Untersuchungen von KATZ und FREVERT nun haben deutlich gezeigt, daß die Gefahr für eine chronische Vergiftung nicht hypothetisch ist. Noch höher sind die Zahlen CIAMPOLINIS. Zwar geben diese nur die Resultate von Stichproben wieder, doch sie machen jedenfalls das Auftreten selbst akuter Vergiftungen wahrscheinlich.

Wir selbst untersuchten einige Luftproben aus Garagen in Delft. Die nach HAHN und HIRSCH ausgeführten Analysen zeigten, daß die Auspuffgase sich namentlich am Fußboden ansammeln; in größerer Höhe wird die Luft weniger giftig. Das Verrichten von Reparaturen hinter einem Wagen mit drehendem Motor, in der Nähe des Bodens ist deshalb außerordentlich gefährlich.

Wegen des stark schwankenden CO-Gehaltes der Garagenluft erzielt man eine deutlichere Übersicht der hygienischen Verhältnisse in Garagen mittels Blut-

¹ Der CO-Gehalt wurde hier bestimmt durch die Temperaturzunahme einer in einem Dampfbade erhitzten Zelle mit Hopcalite, wovon das CO katalytisch oxydiert wird. Mittels einer Anzahl Thermoelemente und eines Millivoltmeters kann der CO-Gehalt direkt registriert werden. Für die Beschreibung des Apparates siehe KATZ und FREVERT (1).

analysen des Personals, falls das Blut während oder direkt nach der Dienstzeit entnommen wird.

ALICE HAMILTON untersuchte in den Monaten Januar und Februar 1921 das Blut von 55 Garagenarbeitern in 17 Garagen in Boston qualitativ nach der Tannin-Probe¹. Eine positive Reaktion zeigte sich bei 36 Personen. Von den 19 anderen hatten nur 9 mehr als 1 Stunde lang in der Garage gearbeitet. Merkwürdigerweise wurde bei dem ganzen Personal aus einer Garage, wo die Gase mittels flexibler Schläuche abgeführt wurden, doch CO im Blute gefunden. Viele hatten Gesundheitsbeschwerden.

CIAMPOLINI untersuchte das Blut von 42 Arbeitern aus 31 Garagen nach der Tannin-Methode. Bei 29 von ihnen wurde CO im Blute angezeigt, der höchste HbCO-Gehalt betrug 30%. Die Arbeiter klagten in fast allen Fällen über Kopfschmerz. Trotz des blassen Aussehens der Arbeiter war der Hämoglobingehalt normal. Die Anwesenheit von CO im Blute korrespondierte nicht immer mit dem Vorkommen in der Luft und umgekehrt.

Im Juli und August 1931 sind von uns 69 Blutanalysen von Garagenarbeitern in 15 Garagen in Haag angestellt. In 81% der Fälle war der CO-Gehalt 0,010 ccm CO/Kubikzentimeter Blut oder niedriger, in 13% 0,011—0,020 und in nur 6% höher als 0,020 ccm CO/Kubikzentimeter Blut (höchster gefundene Gehalt 0,027). Einem Gehalt bis 0,010 ccm CO kann kein schädlicher Einfluß zugeschrieben werden. Ein Gehalt von 0,011—0,020 kann möglicherweise eine chronische Wirkung zur Folge haben. Ein höherer Gehalt soll bestimmt vermieden werden. Einige gaben Beschwerden an, wie Kopfschmerz und Schwindel, aber eine Beziehung zwischen diesen Beschwerden und dem gefundenen CO-Gehalt konnte nicht gefunden werden. Man muß jedoch berücksichtigen, daß diese Untersuchung in der warmen Jahreszeit geschah.

2. Die Verbesserung der hygienischen Verhältnisse in Garagen.

Man hat sich schon lange die Frage gestellt, wie die oft sehr schlechten hygienischen Verhältnisse in Garagen verbessert werden könnten.

Man hat Versuche angestellt, um die Gefahr mittels Ozon zu bekämpfen. Es zeigte sich aber, daß Kohlenoxyd nicht, oder nur sehr langsam von Ozon oxydiert wird². Nach LAMB, BRAY und FRAZER lehrt eine technische Berechnung, mit Rücksicht darauf, daß die Reaktion in äquimolekularen Konzentrationen verläuft, daß für die Oxydation von 1‰ CO in einem Raum von 2700 cbm nicht weniger als 200 KWh nötig sein würde. Nach RAY und ANDEREGG ist keine ordentliche Oxydation von CO durch kleine Mengen Ozon zu bewerkstelligen, es sei denn, daß dieses von speziellen Katalysatoren aktiviert wird.

SALLS (1) machte Versuche in einer Gaskammer mit 1,3‰ CO. Die jedesmal nach der Tannin-Methode untersuchten Luftproben zeigten eine Verringerung der Konzentration infolge der Wanddiffusion. Wenn man in einem bestimmten Moment einen Ozonisorator in Betrieb setzte, so setzte sich die Verringerung nur

¹ 1 Tropfen Blut wird mit 3 Teilen Aq. dest. verdünnt und dann dem 3fachen Volumen einer 1%igen Tanninlösung hinzugefügt. Nach einigen Stunden ist das Präcipitat braun bei normalem und rosa bei CO-haltigem Blute.

² Eine Literaturübersicht in bezug auf die Reaktion von CO mit O₃ wird in J. Autom. Eng. 22, 570 (1928) und J. ind. Hyg. 9, 503 (1927) gegeben.

in derselben Weise fort. Auch in Garagen mit eingebauten Ozonisatoren wurde CO gefunden (0,3—0,4‰). SALLS berechnet, daß, wenn auch Oxydation aufreten würde, jeder Wagen wenigstens vier Ozonisatoren benötigen würde. Das Öffnen einiger Fenster ist nach SALLS noch wirksamer als die Verwendung des Ozons.

Außerdem muß man berücksichtigen, daß Ozon selbst in derselben Konzentration weit giftiger als Kohlenoxyd ist. Ein Ozongehalt von 0,01‰ ist schon sehr schädlich, während derselbe CO-Gehalt ganz ungefährlich ist.

Das einzige zweckmäßige Mittel ist die möglichst rasche Abführung der giftigen Gase. Eine sehr einfache Lösung dieses Problems hat man für stehende Wagen erdacht, deren Motoren drehen, wie dies viel bei Reparaturen vorkommt. Über das Auspuffrohr schiebt man einen flexibeln Metallschlauch, der mit einem in die Außenluft ausmündenden Rohrsystem verbunden ist. Man muß darauf achten, daß die Ausmündungsstelle derart gewählt ist, daß die Gase anderswo nicht schädigen können. Dieses System, das wohl die einzige richtige Lösung für stationär drehende Wagen ist, wird merkwürdigerweise bisher wenig verwendet.

Weniger einfach ist das Problem der allgemeinen Garageventilation, die gleichfalls für die Abführung der Gase von den sich in der Garage bewegendenden Wagen notwendig ist. Während der kalten Jahreszeit ist dieses Problem am dringlichsten. Erstens werden dann die Türen und Fenster mehr geschlossen gehalten, wodurch die natürliche Ventilation beschränkt wird; zweitens werden bei kaltem Wetter die warmen Auspuffgase schnell abgekühlt und somit wird der leichte Wasserdampf kondensieren, wodurch die Gase schwerer als die Luft werden und sich am Boden sammeln. Zwar sind unten in den Garagetüren und -wänden Luftroste vorgeschrieben, aber diese Öffnungen haben nur dann Zweck, wenn außerdem oben in der Garage andere Öffnungen vorhanden sind, durch die frische Luft zutreten kann; auch dann sind jedoch die genannten Roste als Folge ihrer geringen Abmessungen keineswegs für eine genügende Garagen-durchlüftung ausreichend.

Bei allen Ventilationssystemen muß man im Auge halten, daß die Auspuffgase sich am Boden sammeln. Man soll sie *hier* abführen, ehe sie sich mit der höher liegenden Luft vermischt haben. Die Abführungsöffnungen sollen also unten im Garagenraum ausmünden, während die frische Luft von oben zugeführt wird. Am besten ist es, die Abführungsöffnungen mit einer Absaugeinstallation zu verbinden. Dies kann in einfacher Weise geschehen mit unten in die Garagenluft ausmündenden Luftschächte, die über das Dach hinausreichen und da eine durch den Wind arbeitende Saugekappe besitzen (vgl. MÜLLER). Falls die Saugekappe fehlt, zeigen die Luftschächte nur eine geringe Wirkung, wenn die Temperatur der Garagenluft viel höher als die der Außenluft ist. Die Wirkung kann noch verstärkt werden, durch Anbringen von Druckventilatoren (s. MÜLLER), welche die frische Luft oben in die Garage drücken. Diese Installationen scheinen für kleinere Garagen ausreichend zu sein. Für größere Garagen muß man zu mechanischen Ventilatoren, die ein größeres Luftvolumen versetzen, seine Zuflucht nehmen. Am besten ist hier wieder das Saug-Druckverfahren. Zweckmäßig ist es, wenn im Winter die zugeführte Luft erwärmt wird; dadurch wird vermieden, daß man bei starker Kälte, wenn die Installation am meisten benötigt ist, diese ausschaltet. Außerdem vermeidet man dann auch die große Gefahr,

daß man die Motore zur Heizung drehen läßt. Neben jedem Ventilationssystem bleibt jedoch die Abführungsvorrichtung für die Gase stationär drehender Wagen notwendig.

HENDERSON und HAGGARD (3) betrachten die Verwendung des vertikalen Auspuffes auch in Garagen als eine Verbesserung. In der S. 363 genannten Garage nahmen sie auch Luftproben bei Automobilen mit vertikalem Auspuffrohr. Bei Verwendung des horizontalen Auspuffes fanden sie nach 5 Minuten eine fast gleichmäßig in der Garage verteilte Konzentration von $0,7\%$ CO, indem mit dem vertikalen Auspuffrohr nach derselben Zeit 10 cm über dem Wagen $1,64\%$ und 1,50 m über dem Fußboden nur $0,42\%$ CO gefunden wurde. Wurde der vertikale Auspuff genau unter einen Ventilator (in der Form eines weiten Rohres) gestellt, der bei obengenannten Proben geschlossen war, dann wurden nach 10 Minuten in den genannten Höhen nur CO-Gehalte von 0,07 bzw. $0,05\%$ gefunden.

Jedoch liegt unseres Erachtens in der Verwendung des senkrechten Auspuffes, wie HENDERSON und HAGGARD diese vorschlagen, eine Gefahr. Erstens ist es notwendig, die Auspuffröhre genau unter die Ventilatoren zu stellen, was längere Zeit benötigt als die Befestigung eines Abführungsschlauches. Außerdem wiederstrebt ihr Verfahren der normalen Garagendurchlüftung. Zwar behaupten HENDERSON und HAGGARD, daß die Wärme der Gase diese an der Decke festhält. Indessen werden sie sich nach Abkühlung, besonders wenn Wasserdampfkondensation eintritt, bald mit der Garagenluft vermischen. Es ist besser, die Gase unten in der Garage zu halten und sie dort so rasch wie möglich abzuführen.

Weiter müssen in Garagen tote Ecken, die nicht der Ventilation zugänglich sind, vermieden werden. Auch die Verwendung der Werkgruben im Fußboden für das Verrichten von Reparaturen unter den Automobilen ist nicht ungefährlich, da sich in diesen Gruben leicht Auspuffgase ansammeln können. Bei Anwesenheit von Absaugekanälen in diesen Werkgruben wird die Gefahr verringert.

Außer der Garage selbst soll man auch benachbarte Wohnräume berücksichtigen. Besonders die Luft in Wohnungen über Garagen ist oft mit Kohlenoxyd verunreinigt. Da die Böden nie ganz abgedichtet werden können, hat man hier einen weiteren Grund, für eine gute Ventilation der Garagenluft Sorge zu tragen.

F. Das Vorkommen von Auspuffgas in geschlossenen Automobilen und Autobussen.

1. Ergebnisse der Untersuchungen.

In der in- und ausländischen Literatur trifft man wiederholte Beschreibungen von sogar tödlichen Gasvergiftungen in geschlossenen Autos an, in die durch irgendeinen technischen Fehler Auspuffgas hineindringen konnte.

LOGAN z. B. erwähnt, daß mehrere ernsthafte Vergiftungsfälle im letzten Kriege in Ambulanzautos der französischen und italienischen Armee vorgekommen sind. In der amerikanischen Armee haben selbst tödliche Fälle solcher Vergiftungen stattgefunden.

Im Anfang des sich damals in einem Entwicklungsstadium befindenden Autobusverkehrs war die Meinung nicht unbegründet, daß sich hierdurch eine

gewisse Gesundheitsgefahr ergeben könnte. Besonders in der kalten Jahreszeit, wenn die Busse hermetisch geschlossen gehalten werden, waren die hygienischen Verhältnisse in den oft sehr vollbesetzten Fahrzeugen, schon abgesehen von der Möglichkeit einer Luftverunreinigung durch Auspuffgas, bei weitem nicht ideell zu nennen. Daß außerdem das Eindringen von Auspuffgas die Verhältnisse noch verschlechterte, darf schon durch die Erfahrung als feststehend betrachtet werden.

Eine Untersuchung der Luft in Autobussen wurde in Deutschland von HAHN und HIRSCH mittels der von ihnen angegebenen Methode angestellt. Von zehn Luftproben aus den Berliner Autobussen betrug der Gehalt höchstens 0,43 und 0,44^{0/100} oxydierbare Kohlenstoffverbindungen. In den anderen 8 Fällen blieb der Gehalt unter 0,20^{0/100}.

BLOOMFIELD und ISBELL fanden in amerikanischen Autoomnibussen niedrigere CO-Gehalte als in den Straßen.

Während des Winters 1926/27 untersuchten wir nach der Methode HAHN und HIRSCH die Luft aus einer Anzahl Autobussen in Delft, Rotterdam und Haag. In dieser Zeit kamen Klagen über die Luftverunreinigung in diesen Bussen vor.

Es zeigte sich, daß die Auspuffgase auf verschiedenen Wegen eindringen können, und zwar kommen hier drei in Frage:

1. Das Eindringen der Auspuffgase aus dem Motorkasten,
2. durch ungenügend gedichteten Fußboden,
3. durch Ansaugung hinten im Wagen.

Das erstgenannte Übel wird durch Undichtigkeiten am Motor verursacht. Theoretisch darf das ausgenutzte Gas nicht aus dem Motor selbst entweichen, sondern nur aus dem Auspuffrohr. An vielbenutzten Motoren besteht jedoch zwischen den Ventilstielen und deren Leitungen ein gewisser Spielraum, weshalb das Entweichen einer kleinen Menge Gas nicht zu verhüten ist. Abgenutzte Kolben und Zylinder können die Ursache des Entweichens von Auspuffgas aus dem Motorcarter sein. Auch kann die zur Verbindung des Auspuffrohres dienende Kuppelung sich durch die fortgesetzten Stöße wohl einmal lösen. Bei ordentlichem Unterhalt des Motors sind diese Nachteile indessen nicht groß. Wenn viel Gas gegeben wird, also z. B. während des Abfahrens, wird die Möglichkeit des Entweichens von Auspuffgas am größten sein; ist der Motor einmal im Gange, dann sind gewöhnlich vorne im Wagen keine Gase wahrzunehmen. Es ist ein wichtiger Faktor, daß der Motorkasten gut von dem Autobus abgeschlossen ist. Pedalschlitze, durch die Gas eindringen könnte, sollen so gut wie möglich gedichtet sein.

Der zweite Punkt, der schlecht gedichtete Fußboden, hat schon seit langem untergeordnete Bedeutung. Immerhin wurden bei unserer Untersuchung noch vereinzelt Autoomnibusse angetroffen, bei denen der Zustand des Fußbodens sehr schlecht war. Dies ergibt besonders Nachteile, wenn das Auspuffrohr unter dem Auto ausmündet, statt hinter demselben, wie es früher öfters der Fall war. Auch dem Eindringen von Auspuffgasen auf diesem Wege kann jedoch bei guter Versorgung bei den modernen Autobussen vorgebeugt werden.

Beim dritten Punkte ist dies ohne weiteres nicht der Fall. Bei einer gewissen Fahrgeschwindigkeit wird hinter dem Auto eine Luftverdünnung hervorgerufen, durch die die mit Auspuffgasen geschwängerte Luft angesaugt wird. Die durch

das Fahren entstehenden Luftwirbel werfen die verunreinigte Luft gegen die Rückseite des Autos, wie es bei stark rauchenden Auspuffgasen oft deutlich wahrnehmbar ist (vgl. Abb. 5). Ventilationsöffnungen an der Rückseite sind also von Übel und werden denn auch fast nie angetroffen. Indessen muß an der Rückseite eine Nottür vorhanden sein; die Rillen derselben bringen immer die Gefahr des Einsaugens von Auspuffgasen mit sich, namentlich wenn die Rillen durch Abnutzung etwas weiter werden. Nach plötzlichem Stillhalten eines schnell fahrenden Autobusses wird auf einmal das Vakuum hinter demselben aufgehoben, was eine erhöhte Gefahr für das Eindringen von Auspuffgas bildet. Diese Gefahr ist im Gegensatz zu der unter 2 genannten dann größer, wenn das Auspuffrohr bis nach hinten verlängert ist. Gegenwärtig ist das letztere oft zur Seite umgebogen, aber in der Zeit unserer Probenahmen war dies noch nicht der Fall.

Nachstehend seien unsere Analyseresultate kurz besprochen. Die Proben müssen nur als Stichproben betrachtet werden, da die Zeit der Probenahme kurz war (einige Sekunden); im allgemeinen wurde derjenige Teil des Omnibusses gewählt, in dem sich die größte Luftverunreinigung vermuten ließ.

Zwei Proben wurden vorn und in der Mitte des Autobusses nach Abfahrt, dicht am Fußboden entnommen. Es wurde bzw. 0,11 und 0,22 Vol.-% oxydierbare Kohlenstoffverbindungen (berechnet als CO_2) gefunden. Die Gase entstammten dem Motorgehäuse; diese Proben können also auf Punkt 1 zurück-

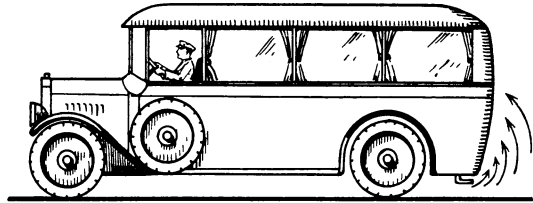


Abb. 5. Luftwirbel bei einem fahrenden Autobus.

geführt werden. Auf Punkt 2 sind die folgenden Proben zurückzuführen: Im Fußboden eines Autobusses mit einem durch eine Harmonikawand verbundenen Anhänger, befand sich dicht über dem Auspuff ein Loch, nur mittels einer Kokostapete abgeschlossen, das offenbar durch die Verbindungs konstruktion der beiden Wagen nötig war. In der Nähe dieses Loches, wurde 1,25 und 1,57% gefunden. Als 7 Monate später das Auspuffrohr weiter nach hinten verlängert war, wurde in einer Probe nur 0,30% gefunden. Weiter wurde noch eine Probe anlässlich eines Erstickungsfalles mit tödlichem Ablauf in einem geschlossenen Fordfrachtwagen entnommen. Hinten in dem geschlossenen Wagen, in dem eine Person Platz genommen hatte, drangen Auspuffgase durch eine Öffnung im Fußboden ein, unter der sich gerade der Auspufftopf befand. Nach einer kurzen Probefahrt wurde nun 2,22% gefunden.

Auf Punkt 3 können 16 Proben, die alle hinten im Wagen entnommen wurden, zurückgeführt werden. Die Analysen ergaben bzw.: 0,27, 0,21, 0,14, 0,09, 0,02, 0,06, 0,40, 0,15, 0,07, 0,21, 0,16, 0,19, 0,14, 0,13, 0,10 und 0,40% oxydierbare C-Verbindungen. Es geht hieraus hervor, daß in verschiedenen Fällen die Auspuffgase durch die Rillen der Hintertür eindringen konnten. Außerdem wurde manchmal in den geschlossenen und vollbesetzten Autobussen ein ziemlich hoher Kohlensäuregehalt gefunden (bis 2,19 und 2,33%). Dies weist auf eine sehr dumpfige Atmosphäre und eine ungenügende Lüfterneuerung der Autobusse hin. Übrigens muß erwähnt werden, daß die meisten Proben

direkt in dem eindringenden Gasstrom entnommen wurden, so daß die Resultate nicht genau die Verhältnisse in dem Gesamtraum des Autobusses selbst angeben. Dort ist der Gehalt selbstverständlich bedeutend niedriger.

Jedoch zeigt sich aus den Ergebnissen, daß in einigen der älteren Busse die Atmosphäre gesundheitsschädlich war. Ein für empfindliche Personen gleichfalls nachteiliger Faktor ist das Stoßen der Autobusse, besonders hinten, wo oft die Luftverunreinigung auch am größten ist.

Von sieben Chauffeurs aus Autobussen und geschlossenen Tourenwagen analysierten wir auch das Blut, abgenommen während des Dienstes; die Gehalte waren bzw.: 0,001, 0,002, 0,007, 0,000, 0,005, 0,002 und 0,009 ccm CO/Kubikzentimeter Blut. Diese Mengen sind zu gering, um den Gesundheitszustand nachteilig zu beeinflussen.

In der ersten Hälfte von 1932, also 5 Jahre später, haben wir die Probenahmen in Autobussen in 49 Fällen (in 23 Wagen) wiederholt. Die Analysen wurden hier mit der viel schneller verlaufenden Jodpentoxydmethode (s. S. 360) verrichtet. Die Resultate geben den CO-Gehalt der untersuchten Luft an. Dieser variierte von 0,00 bis 0,03⁰/₁₀₀. Obwohl diese Werte nicht ganz mit den nach HAHN und HIRSCH erzielten Zahlen verglichen werden können, kann man wohl als feststehend annehmen, daß die hygienischen Verhältnisse der Autobusse (insofern untersucht) sich in einigen Jahren sehr gebessert haben. Die jetzt noch gefundenen Kohlenoxydgehalte sind gewöhnlich nicht viel höher als die Empfindlichkeitsgrenze der Bestimmungsmethode. Jedenfalls haben sie in hygienischer Hinsicht nicht die geringste Bedeutung. Der dann und wann auftretende Geruch von Auspuffgasen kann in dieser Hinsicht unerwünscht sein, das Kohlenoxyd braucht dabei gar keine Rolle zu spielen. Die genannte Verbesserung wird hauptsächlich der besseren technischen Konstruktion und Unterhalt der Busse zugeschrieben werden müssen. Von Bedeutung ist auch das Zurseiteabführen der Gase, wodurch diese nicht so leicht durch die Rillen der Hintertüren, die übrigens besser als früher abschließen, eindringen können. Mit Rücksicht auf die Verhältnisse in den Bussen selbst, hat es also jetzt im allgemeinen keinen Sinn mehr, hier den vertikalen Auspuff zu fordern.

Auch die Untersuchung in geschlossenen Personenwagen hat wenig Bedeutung mehr. Jedoch können bei Unachtsamkeit noch ernsthafte Erstickungsfälle in geschlossenen Wagen vorkommen. Dies wird durch einen solchen Unfall, der sich im Februar 1932 in Haag abspielte, bewiesen. Ein Chauffeur arbeitete bei angestelltem Motor abwechselnd innen und außen an einem alten offenen Fordwagen, der mit einem Segeldach versehen war. Der Wagen stand etwa 2 Stunden lang in einer geschlossenen Garage. Das Auspuffrohr war zum Teil abgenommen, so daß die Gase direkt durch eine Öffnung im Fußboden in das Wageninnere eindrangen. Der Betroffene fühlte sich auf einmal schwach und schwindlig. Er wollte dann die Garagentür aufwerfen, konnte aber nicht mehr stehen bleiben und stürzte bewußtlos nieder. Nach raschem Transport zum Krankenhaus wurde er dort mit Erfolg in Behandlung genommen. Einige Tage später nahmen wir in diesem Wagen sechs Luftproben, nachdem die Sachlage möglichst getreu rekonstruiert wurde; nur wurden die Proben jetzt kurze Zeit (einige Minuten) nach dem Ansetzen des Motors genommen. Dazu war es nötig, eine der Türen des Autos ein wenig zu öffnen. Die Ergebnisse wechselten von

0,81 bis 1,11⁰/₁₀₀ CO. Es ist einleuchtend, daß die Kohlenoxydintoxikation hier die Ursache des Unfalles war.

Solche Fälle beweisen am deutlichsten, daß selbst jetzt der Begriff der Giftigkeit der Auspuffgase noch nicht bei allen Beteiligten genügend durchgedrungen ist.

2. Die Ventilation in geschlossenen Kraftwagen.

Bis vor einigen Jahren wurde bei vielen Wagen das Ventilationsproblem gänzlich vernachlässigt. Jedoch ist eine zugfreie Lüfterneuerung in geschlossenen Wagen von großer Bedeutung. Man soll nicht nur das Eindringen von Auspuffgasen vermeiden, wie dies im Abschnitt F I beschrieben ist; es ist auch notwendig, die Luft in dem Raum, wo sich oft viele Personen befinden, zu erfrischen. Ein gutes Ventilationssystem erzielt man, wenn die Vorderseite des Autobusses eine etwas schmaler zulaufende Form hat, und der Eingang, welcher sich vorne an der Seite des Busses befindet, nicht durch eine Tür abgeschlossen werden kann. Die längs der Vorderseite des fahrenden Busses strömende Luft saugt dann die Innenluft durch den Eingang des Busses nach außen. Zugleich sollen sich dann oben in den Seitenwänden Klappen befinden, durch welche die frische Luft eintreten kann. Die Lüfterneuerung kann durch das Anbringen von Saugeventilatoren im Dach, welche die verunreinigte Luft hinausführen, noch verstärkt werden. Jedoch ist die Wirkung der gewöhnlichen Dachventilatoren ziemlich gering. Es ist von Bedeutung, daß die frische Luft zug- und regenfrei hineinkommt, sonst werden die Öffnungen bald vom Publikum geschlossen. Bei diesem Ventilationssystem gibt es also im fahrenden Bus einen Luftstrom von hinten nach vorne. Man soll dann besondere Sorge dafür tragen, daß an der Hinterseite keine Auspuffgase eindringen können (gute Abdichtung der Hintertür und zur Seite umbiegen des Auspuffrohres). Ventilationsöffnungen an der Hinterseite des Autobusses sollen jedenfalls vermieden werden.

Für geschlossene Personenwagen kommt das Ventilationsproblem erst in den letzten Jahren zur Lösung. Bis vor kurzem gehörte eine zugfreie Ventilation hier zu den Ausnahmen. Jetzt gibt es Wagen, in denen die Lüfterneuerung z. B. von Dachventilatoren, welche die Innenluft entfernen, besorgt wird. Auch Seitenfenster, die an der Hinterseite nach außen gedreht werden können, üben eine solche Wirkung aus. Bei einer kürzlich in Schweden patentierten Ventilationsvorrichtung wird durch das Dach die frische Außenluft eingeführt. Gewöhnliche Schiebedächer haben den Nachteil, daß ein mehr oder weniger starker Schlagwind hineinstürzen kann, falls die Karosserie von der Stromlinienform abweicht.

Ein sehr zweckmäßiges Ventilationssystem wurde in diesem Jahre an den geschlossenen FISHER-Karosserien von allen Marken der „General Motors“ zur Verwendung gebracht (s. Abb. 6). Die Seitenfenster bestehen hier aus

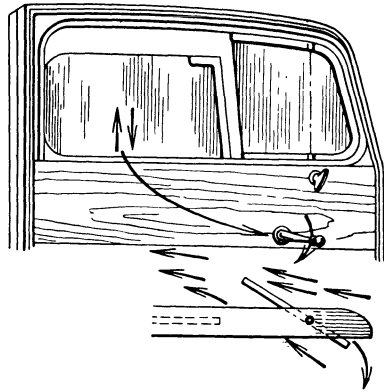


Abb. 6. Ventilierendes Seitenfenster der neuesten General-Motors-Karosserien.

zwei Teilen: Das Hinterteil kann in der üblichen Weise nach unten geschoben werden, das Vorderteil ist um eine senkrechte Achse drehbar, die sich ziemlich weit nach vorne befindet. Um diese Achse wird der hintere Teil des drehbaren Fensters nach außen und der vordere Teil nach innen gedreht. Durch die an der Hinterseite entstehende Öffnung wird die Luft aus dem Wagen fortgesaugt, indem die frische Luft an der Vorderseite eintreten kann.

Literatur.

a) Literaturangaben bezüglich Bleitetraäthyl:

- Untersuchungen des „U.S.-Bureau of Mines“. Zit. J. amer. med. Assoc. **83**, 1511 (1924); Amer. J. publ. Health **15**, 213 (1925).
 Committee Report on ethyl gasoline. Zit. J. amer. med. Assoc. **86**, 370 (1926).
 Interim Report of the departemental Committee on Ethyl Petrol. Ministry of Health. London 1928.
 Final Report of the departemental Committee on Ethyl Petrol. Ministry of Health. London 1930.

b) Übrige Literatur:

- ANCEL, S.: Wirkung verschiedener Gase auf das Hühnerei. C. r. Acad. Sci. Paris **186**, 1579.
 ANSON, M. L., J. BARCROFT, A. E. MIRSKY and S. OINUMA: Correlation between spectra of various haemoglobins and their relative affinity for O₂ and CO. Proc. roy. Soc. Lond. B **97**, 61 (1924).
 ATCHIA: Étude de l'intoxication par les gaz d'automobile. Thèse fac. méd. de Paris **1931**. Automotive phases of carbon monoxide research summarized. J. Soc. automotive Engin. **22**, 570 (1928).
 BARCROFT, J.: The combination of haemoglobin with oxygen and carbon monoxide. Biochem. J. **7**, 481 (1913).
 BLOOMFIELD, J. J. and H. S. ISBELL: The problem of automobile exhaust gas in streets and repair shops of large cities. U. S. Publ. Health rep. **43**, 750 (1928).
 BROWN, G. G.: A chemically controlled automobile. J. Ind. Eng. Chem. **14**, 6 (1922).
 BURRELL u. BOYD: U. S. Bureau of Mines technical paper **115**, (1915).
 BURRELL u. GAUGER: Vitiation of garage air by automobile exhaust gases. U. S. Bureau of Mines techn. paper **216** (1919).
 CAMBIER, R. et F. MARCY: Sur la composition de l'air des rues de Paris. C. r. Acad. Sci. Paris **186**, 918 (1928).
 CHASE: Automobile **30**, 395 (1914).
 CIAMPOLINI, E.: Carbon monoxide hazard in public garages. J. ind. Hyg. **6**, 102 (1924).
 CLEMENS and THOMPSON: Carbon monoxide poisoning and automobile exhaust. Review of Literature by the Special Subcommittee of the Committee on Public Health Relations. Bull. N. Y. Acad. med. **2**, 402 (1926).
 COHEN TERVAERT, D. G.: Herstel uit kooloxydevergiftiging in lucht, zuurstof en zuurstof met 5% koolzuur. Versl. en Meded. betr. de Volksgezondh. **1927**, 1141.
 CONNOLLY, J. L., M. J. MARTINEK and J. J. AEBERLY: The carbon monoxide hazard in city streets. Amer. J. publ. Health **18**, 1375 (1928).
 DECKERT, W.: Zur Beurteilung der Giftigkeit kohlenoxydhaltiger Luft. Arch. f. Hyg. **102**, 254 (1929).
 DI MATTEI, E.: Über Prädisposition zu Infektionskrankheiten durch Einatmung der in den verschiedenen Gewerben gewöhnlicheren schädlichen Gase und Dünste. Arch. f. Hyg. **29**, 185 (1897).
 DORP, J. VAN: De analyse der uitlaatgassen voor de bepaling van het luchtverbruik van een automobielmotor. Diss. Delft 1925.
 DOUGLAS, C. G., J. S. HALDANE and J. B. S. HALDANE: The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. J. of Physiol. **44**, 275 (1912).
 EGDAHL, A.: Chronic carbon monoxide poisoning. J. amer. med. Assoc. **81**, 282 (1923).
 FARMER, C. J. and P. J. CRITTENDEN: A study of the carbon monoxide content of the blood of steel mill operatives. J. ind. Hyg. **11**, 329 (1929).

- FIELDNER, A. C. and G. W. JONES: Carburetor adjustment by gas analysis. *J. ind. eng. chem.* **14**, 594 (1922); *J. Franklin Inst.* **194**, 613 (1922).
- FIELDNER, A. C., A. A. STRAUB and G. W. JONES: Gasoline losses due to incomplete combustion in motor vehicles. *J. ind. eng. chem.* **13**, 51 (1921).
- FIELDNER, A. C., W. P. YANT and L. L. SATLER (1): Natural ventilation in the Liberty tunnels. *Engin. News-Rec.* **93**, 290 (1924).
- — (2): Carbon monoxide under traffic in Liberty tunnels. *Engin. News-Rec.* **93**, 1022 (1924).
- FLORENTIN, D.: Sur la composition de l'air des rues de Paris. *C. r. Acad. Sci.* **185**, 1538 (1927).
- FLURY, F. u. F. ZERNIK: Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931.
- FORBES, N. S.: A survey of carbon monoxide poisoning in American steel works, metal mines and coal mines. *J. ind. Hyg.* **3**, 11 (1921).
- FROBOESE, V.: Beitrag zur Frage der Anreicherung der Straßenluft an Auspuffgasen usw. *Gesdh.ing.* **54**, 113 (1931).
- FUJITA, A.: Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den Stoffwechsel der weißen Blutzellen. *Biochem. Z.* **197**, 189.
- GAUTIER, A.: Les gaz combustibles de l'air. *Ann. Chim.-Phys.* **22**, 5 (1901).
- GRÉHANT: *Soc. Biol.* **39**, 198 (1887).
- GRUBER, M.: Über den Nachweis und die Giftigkeit des Kohlenoxyds und sein Vorkommen in Wohnräumen. *Arch. f. Hyg.* **1**, 145 (1883).
- HAGGARD, H. W.: Growth of neuroblast in the presence of carbon monoxide. *Amer. J. Physiol.* **60**, 244 (1922).
- HAHN, M. u. J. HIRSCH: Studien zur Verkehrshygiene. I. Eine Methode zur Bestimmung kohlenstoffhaltiger Gase in der Luft. *Z. Hyg.* **105**, 165 (1925).
- HALDANE, J. (1): The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *J. of Physiol.* **18**, 201 (1895).
- (2): The action of carbonic oxide on man. *J. of physiol.* **18**, 430 (1895).
- J. B. S.: CO as a tissue poison. *Biochem. J.* **21**, 1068 (1927).
- J. and SMITH: Absorption of oxygen by the lungs. *J. of Physiol.* **22**, 231 (1897).
- HAMILTON, A.: Carbon-monoxide poisoning. U.S. Bureau of Labor Statistics **291** (1921).
- HARTRIDGE, H.: Exper. on the oxygen secretion in the lung of man by carbon monoxide method. *J. of Physiol.* **45**, 170 (1912).
- HENDERSON, Y. and H. W. HAGGARD (1): *J. of Pharmacol.* **16**, 11 (1920).
- — (2): The treatment of carbon monoxide asphyxia by means of oxygen + CO₂ inhalation. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1137 (1922).
- — (3): Health hazard from automobile exhaust gas in city streets, garages and repair shops. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 385 (1923).
- — (4): Noxious gases. New York (Chem. Catal. Cy.) 1927.
- — M. C. TEAGUE, A. L. PRINCE and R. M. WUNDERLICH: Physiological effects of automobile exhaust gas and standards of ventilation for brief exposures. *J. ind. Hyg.* **3**, 79, 137 (1921).
- HEPPLER, R. A.: CO in the atmosphere in traffic blocks and garages in London. Appendix III. A of the Final Report of the departmental Committee on Ethyl petrol. Ministry of Health. London 1930.
- HEUBNER, W.: Die gewerbliche Kohlenoxydvergiftung. *Zbl. Gewerbehyg.* **1926**, Beih. 4.
- HILL: Combinations of haemoglobin with oxygen and carbon monoxide. *Biochem. J.* **7**, 471 (1913). Vgl. auch BARCROFT, J.
- HIRSCH, J.: Studien zur Verkehrshygiene. II. Die Anwendung der titrimetrischen Bestimmung kohlenstoffhaltiger Gase in der Praxis der Autoabgasanalyse. *Z. Hyg.* **109**, 266 (1928).
- HOFER, R.: Potenzierung von Gaswirkungen. *Arch. f. exper. Path.* **111**, 183 (1926).
- HOLM, K.: Die chronische CO-Vergiftung als Berufskrankheit bei Hausfrauen und Hausangestellten. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1953.
- HUBER: Ventilation of the Liberty tunnels at Pittsburgh. *Amer. Inst. of Min. and Metall. Eng. techn. publ.* **21** (1927).
- HÜFNER (1): Verteilung des Hämoglobins zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. *J. Prakt. Chem.* **28**, 256 (1883); **30**, 68 (1884).
- (2): Gesetz der Verteilung des Hämoglobins zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. *Arch. f. exper. Path.* **48**, 87 (1902).

- JONES, G. W.: Inflammability of automobile exhaust gas. *Ind. Eng. Chem.* **20**, 901 (1928).
- KATZ, S. H. and H. W. FREVERT (1): Carbon monoxide in two large garages. *Ind. Eng. Chem.* **20**, 31 (1928).
- (2): Chemical controll of ventilation at the Holland tunnel. *Ind. Eng. Chem.* **20**, 564 (1928).
- KEESER, E., V. FROBOESE, R. TURNAU, E. GROSS, G. RITTER, E. KUSS u. W. WILKE: *Toxikologie und Hygiene des Kraftfahrwesens*. Berlin: Julius Springer 1930.
- KEILIN, D.: Influence of carbon monoxide and light on indophenol oxidase of yeast cells. *Nature (Lodd.)* **119**, 670 (1927).
- KOHN ABREST, E. (1): L'indice de toxicité et l'utilisation de l'essence dans les automobiles. *C. r. Acad. Sci.* **179**, 1451 (1924).
- (2): Nutzt ihr Auto den Brennstoff restlos aus? *Umschau* **30**, 1016 (1926).
- (3): L'oxyde de carbone et l'hygiène. *Ann. Hyg. publ.* **5**, 213 (1927).
- (4): Analyse toxicologique de l'air. Diffusion des fumées et expériences à la tour Eiffel. *Chim. et Ind.* **20**, 29 (1928).
- et LOIRET: Suppression des fumées et des gaz d'automobile. *Ann. Hyg. publ.* **1930**, 373.
- KORFF-PETERSEN, A.: Gesundheitsgefährdung durch die Auspuffgase der Automobile. *Z. Hyg.* **69**, 135 (1911).
- KUNTZEN, H.: Erhöhung der Thrombosebereitschaft durch chronische Vergiftung mit Autoabgasen. *Dtsch. med. Wschr.* **57**, 1319 (1931).
- LALLEMAND, S.: Über die Ungiftigkeit des Kohlenoxyds für indifferenzierte Zellen. *Bull. Sci. pharmacol.* **36**, 65.
- LAMB, BRAY and FRAZER: Removal of CO from air. *J. Ind. Eng. Chem.* **12**, 213 (1920).
- LANE, A.: *Zit. Med. Klin.* **24 I**, 724 (1928).
- LAZAREW: Zur Toxikologie des Benzins. *Arch. f. Hyg.* **102**, 227 (1929).
- LEWIN, L.: *Die Kohlenoxydvergiftung*. Berlin: Julius Springer 1920.
- LIESEGANG, W. (1): Über Automobilauspuffgase, ihre Zusammensetzung und ihre gesundheitsschädlichen Eigenschaften. *Techn. Gemeindebl.* **30**, 86 (1927).
- (2): Die unvollkommene Verbrennung im Kraftwagenmotor; ihre wirtschaftliche und hygienische Bedeutung. *Z. angew. Chem.* **41**, 712 (1928).
- LION, A.: Wirken unsere Kraftfahrzeugbetriebsstoffe giftig? *Zbl. Gewerbehyg.* **16**, 212 (1929).
- LOGAN, D. D.: Poisoning by exhaust gases in motor-cars. *J. State Med.* **28**, 314 (1920).
- LÖWY, J. (1): Die chronische Kohlenoxydvergiftung. *Zbl. Gewerbehyg.* **3**, 153 (1926).
- (2): Der labyrinthäre Schwindel, ein Frühsymptom der chronischen CO-Vergiftung. *Zbl. Hals- usw. Heilk.* **14**, 157 (1926).
- LUDEN, G.: *Modern med.* **3**, No 2/3 (1921). *Zit. von E. BERGSMÄ, Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1922 I**, 1992.
- MARTINEK, M. J and W. C. MARTI: Modified iodine-pentoxide method for determination of CO in air and blood. *Amer. J. publ. Health* **19**, 293 (1929); **21**, 1036 (1931).
- MÄTJE: Kohlenoxydvergiftung in Autogaragen. *Zbl. Gewerbehyg.* **4**, 275 (1927).
- MAY, J. (1): Nachweis kleinster Kohlenoxydmengen in der Luft. *Diss. Dresden* 1930.
- (2): Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung mehrstündiger täglicher Einatmung kleiner Mengen von Kohlenoxyd. *Klin. Wschr.* **10**, 1130 (1931).
- MAYERS: The health of garage-workers. *N. Y. State Deptm. of Labor Ind. Hyg. Bull.* **1931**, 10.
- M. R., H. RIVKIN and F. KRASNOW: The effect of chemically pure carbon monoxide, illuminating gas and automobile exhaust gas upon the fragility of the red blood cells. *J. ind. Hyg.* **12**, 300 (1930).
- MEYER, P.: Mischungsverhältnis und Verbrennungsvorgänge im Ölmotor. *Z. Verein dtsch. Ing.* **73**, 824 (1929).
- MÖLLER u. BÜCHTING: *Motorwagen* **27**, 399 (1924).
- MÜLLER, B.: Behördliche Bestimmungen über den Bau von Kleingaragen und Vorschläge zur Beseitigung von Giftgasen durch selbsttätige Lüfter. *Zbl. Gewerbehyg.* **17**, 17 (1930).
- NASMITH, G. G. and D. A. L. GRAHAM: The haematology of carbon monoxide poisoning. *J. of Physiol.* **35**, 32 (1906/07).
- NICLOUX, M.: *L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonique*. Paris: Masson & Cy. 1925.

- PILAAR, W. M. M. (1): Het bepalen van koolmonoxyde in bloed. *Chem Weekbl.* **25**, 509 (1928).
- (2): Determination of carbon monoxide in blood. *J. of biol. Chem.* **83**, 43 (1929).
- PRAUSNITZ u. SCHULTZIK: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung höherer Kohlensäurekonzentration. *Dtsch. med. Wschr.* **54**, 504 (1928).
- RAY and ANDEREGG: Oxidation of CO by passage with oxygen or air through the silent discharge and over ozone decomposing catalyts. *J. amer. chem. Soc.* **43**, 967 (1921).
- Report of Committee on heating and ventilating garages. *J. amer. Soc. Heating and Vent. Engin.* **1928**, 565.
- SALLS, C. M. (1): The ozone fallacy in garage ventilation. *J. ind. Hyg.* **9**, 503 (1927).
- (2): Carbon monoxide tests in commercial garages and automobile repair shops. *N. Y. State Deptm. of Labor Ind. Hyg. Bull.* **4**, 17 (1927); *Ref. J. ind. Hyg.* **10**, 164 (1928).
- SAYERS, R. R., F. W. MERIWETHER and W. P. YANT: Physiological effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide. *U. S. Bureau of Mines rep. of Invest. Ser.* **2338**, 1922; *J. Franklin. Inst.* **193**, 704 (1922); *Publ. Health Rep.* **37**, 1127 (1922); *J. amer. Soc. Heat. a. Vent. Eng.* **32**, 825 (1926).
- and W. P. YANT (1): *Publ. Health Rep.* **38**, 2053 (1923).
- — (2): The pyrotannic acid method for the quantitative determination of carbon monoxide in blood and air. *U. S. Bureau of Mines techn. paper* **373**, (1925).
- — E. LEVY and W. B. FULTON: Effect of repeated daily exposure of several hours to small amounts of automobile exhaust gas. *U. S. Publ. Health Bull.* **186** (1929).
- SCELLENBERG, W.: Das Blutbild bei der klinischen und experimentellen Leuchtgasvergiftung. *Diss. Zürich* 1928.
- SCHOOF, F.: Poisoning by exhaust gases of motor cars. *J. State Med.* **38**, 415 (1930).
- SHELLY, CAMB u. LOND: *Lancet* **1926 I**, 842.
- SLYKE, D. D. VAN and C. R. HARRINGTON: Determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. *J. of biol. Chem.* **61**, 575 (1924).
- and F. S. ROBSCHET-ROBBINS: The gasometric determination of small amounts of CO in blood, and its application to blood volume studies. *J. of biol. Chem.* **72**, 39 (1927).
- SPITTA, O. (1): Verkehrsentwicklung und gesundheitliche Verkehrsschäden in der Großstadt. *Med. Welt* **1**, 1407 (1927).
- (2): Gesundheitliche Bedeutung der Luftverunreinigung durch die Auspuffgase der Kraftfahrzeuge. *Med. Welt* **2**, 1649 (1928).
- STEVENS, A. M.: Carbon monoxide poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1201 (1926).
- TEAGUE, M. C.: The determination of CO in air, contaminated with motor exhaust gas. *J. Ind. Eng. Chem.* **12**, 964 (1920).
- U. S. Bureau of Mines. Ventilation of vehicular tunnels. *J. amer. Soc. Heat. a. Vent. Eng.* **32** (1926); *Ref. J. ind. Hyg.* **9**, 209 (1927).
- WALTON, ELDRIDGE, ALLEN and WITHERSPOON: Carbon monoxide poisoning. Comparison of present methods of treatment. *Arch. int. Med.* **37**, 398 (1926).
- WARBURG, O. (1): Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den Stoffwechsel der Hefe. *Biochem. Z.* **177**, 471 (1926).
- (2): Über die Wirkung von Kohlenoxyd und Stickoxyd auf Atmung und Gärung. *Biochem. Z.* **189**, 354 (1927).
- (3): Über CO-Wirkung ohne Hämoglobin und einige Eigenschaften des Atmungsfermentes. *Naturwiss.* **15**, 546 (1927).
- WEHRMANN, F., E. TERRES u. LUEG: Beiträge zur Kenntnis der Verbrennung flüssiger Brennstoffe in Motoren, unter besonderer Berücksichtigung der Brennstoff- und Abgasuntersuchung. *Z. Elektrochem.* **27**, 379, 423 (1921).
- WERNEKKE: Die Lüftung des Straßentunnels in Philadelphia. *Gesdh.ing.* **1929**, 218.
- WILSON, E. D., I. GATES, H. R. OWEN and W. I. DAWSON: Street risk of carbon monoxide poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 319 (1926).
- WIRTH, F. u. O. KÜSTER: Das Kohlenoxyd, seine Gefahren und seine Bestimmung. *Zbl. Gewerbehyg.* **16**, 149 (1929).
- WOLFF, G.: Straßenhygiene und Automobilverkehr. *Gesdh.ing.* **48**, 528 (1925).
- YANT, W. P., W. A. JACOBS and L. B. BERGER: Carbon monoxide poisoning in private garages. *Ind. Chem.* **16**, 1047 (1924).

VII. International vitamin standards and units.

By

W. R. AYKROYD-Geneva.

Member of the Health Section of the Secretariat of the League of Nations

Contents.

	Page
1. The adoption of suitable standards and units	376
2. Preparation and storage of international vitamin standards	377
3. Distribution of the standards	378
4. Methods of using vitamin standards	378
5. Value of international vitamin standards	380
References	381

1. The adoption of suitable standards and units.

In June 1931 a Conference, composed of well-known scientific workers interested in vitamin research, was held in London under the auspices of the Permanent Commission on Biological Standardisation of the League of Nations. Two German scientific workers in this field, Professor WINDAUS of Göttingen and Professor SCHEUNERT of Leipzig, were included among the members.

The purpose of the meeting was to "consider the possibility of accepting, by international agreement, a stable standard for each known vitamin, and of defining, in each case, an arbitrary unit of activity for the corresponding vitamin; also, to consider whether, in each case, any method, or methods, for testing in comparison with the standard can be recommended by international approval".

Before the Conference met it had been agreed that in the present state of knowledge the question of standards and units could profitably be discussed only in the case of vitamins A, B₁ (usually known as "antineuritic"), C and D. For a full account of the personnel and recommendations of the Conference, the reader may be referred to the Report issued in October 1931 by the League of Nations Health Organisation. In general, the findings of the Conference have received wide publicity and only a brief resumé need be given here.

Vitamin A. Pure carotene, which is transformed into vitamin A in the liver, and thus produces the physiological effects of vitamin A, was chosen as the standard, and the unit was defined as the vitamin A activity of 1 γ (0,001 mg.) of the standard preparation of carotene.

Vitamin B₁. As international standard for vitamin B₁, the Conference recommended the concentrated product of the vitamin adsorbed on kaolin, prepared in the Medical Laboratory, Batavia, Java, by the method of SEIDELL, as described by JANSEN and DONATH. This preparation is made by extracting

rice polishings by dilute sulphuric acid, after which the extract is treated by kaolin. The earth, with the vitamin adsorbed upon it, forms the standard substance. The international unit was defined as the antineuritic activity of 10 mg. of the international standard preparation.

Vitamin C. Fresh lemon juice was recommended as standard for this vitamin, the unit being the vitamin C activity of 0,1 cc. of the fresh juice of *citrus lemonum*.

Vitamin D. The standard solution of irradiated ergosterol, which was issued from the National Institute for Medical Research, Hampstead, London, for some years previous to 1931 was chosen as international standard, the unit being defined as the vitamin D activity of 1 mg. of this solution.

2. Preparation and storage of international vitamin standards.

The National Institute for Medical Research, London, which has been for some years concerned with the question of biological standards, was nominated by the Conference as the centre for the preparation and storage of the vitamin standards, acting for this purpose as central laboratory on behalf of the Health Organisation of the League of Nations.

The standard adopted for vitamin A was a preparation of carotene made from carrots by WILLSTÄTTER's technique and purified by a method suggested in the report of the Conference until the melting point determined was above 179° C. The Conference asked certain laboratories in different countries to make quantities of purified carotene in this manner and despatch these to the National Institute for Medical Research.

This programme has been exactly followed. Quantities of purified carotene, varying in amount from 2,49 to 5,05 g, were prepared in laboratories in England, France, Germany, Holland, Sweden, Switzerland and U. S. A. (2), making a total of 32,66 g. In the National Institute for Medical Research the various contributions were mixed and further purified by recrystallisation until the melting point was above 179° C, the final yield being 22,44 g. The highly purified preparation was distributed in 10 mg quantities into small ampoules in an atmosphere of pure nitrogen, reduced to dryness, and the ampoules sealed.

With regard to the vitamin D standard, the recommendations of the Conference have also been exactly carried out. The standard solution of irradiated ergosterol issued from the National Institute for Medical Research was insufficient to supply the needs of the many countries interested, and, accordingly, a second and larger quantity of a similar preparation was made in that institution. Before this could be issued for international use, it was necessary to ensure its equivalence with the earlier standard solution. The comparative examination of the new and old standard preparations was carried out by 8 different laboratories in 5 different countries and the results of this exhaustive testing showed that the two were exactly equivalent. There is now available a sufficient quantity of the new standard solution of irradiated ergosterol to meet the needs of the world for some time to come.

In accordance with the recommendations of the Conference, 25 kilos of the standard for vitamin B₁, previously described, were prepared in the Medical Laboratory, Batavia, Java, and despatched to London — a quantity sufficient to supply international needs for many years.

3. Distribution of the standards.

It was judged expedient by the Conference that individual institutions and research workers in the various countries of the world should be supplied with the standards, not from London, but from a central institution in each country concerned. Arrangements were made by the Health Organisation of the League of Nations for suitable institutions to undertake the task of storage and distribution, and subsequently quantities of each standard estimated sufficient to meet the needs of each country were despatched from the National Institute for Medical Research to the appropriate institution. To date, 19 different countries have been supplied in this manner.

In the United States the international units for vitamins A and D have been adopted for the Pharmacopoeia. According to a recent announcement of the U.S. Pharmacopoeial Vitamin Advisory Board, the actual standard preparations are at present available only for scientific laboratories and research workers. For commercial laboratories a "Reference cod liver oil", containing a known number of international vitamin A and D units, will be issued.

4. Methods of using vitamin standards.

The use of standard preparations of known vitamin potency for estimating the vitamin content of a test substance in units involves the simultaneous investigation of the test substance and the standard preparation by the same method. The question of the most suitable technique for testing is therefore not of first importance, and the Conference felt it unnecessary to define *exactly* the conditions under which the test should be carried out, because whatever technique is employed, the test substance may be expected to show the same value in terms of the standard.

Tests for Vitamin D. Nevertheless, the Conference made some recommendations with regard to biological tests. For estimating the vitamin D value of a test substance in terms of the standard, it was recommended that not fewer than 20 rats (preferably more) be used for a determination, half of these to receive the standard and the remaining litter mates the unknown substance. Provided this precaution is observed, it is considered permissible to use various biological methods of estimation, either prophylactic or therapeutic. It is stated in the report that "the line test, X ray examination or determination of the bone ash, are all considered reliable methods".

Whichever method is in question, it is necessary to use a "rickets-producing" diet for the experimental animals. For this purpose the diets in common use are McCOLLUM's diet No. 3143 (described by McCOLLUM, SIMMONDS and BECKER 1922) and STEENBOCK's diet No. 2965 [described by STEENBOCK and BLACK 1925 (2)]. In these very similar diets, of which the basis is ground maize and wheat flour or gluten, the calcium-phosphorus ratio is adjusted at about 4:1. Young rats fed on these diets develop rickets with great constancy in a few weeks.

The vitamin D content of substances can be tested by their ability to avert or cure rickets in rats fed on a rachitogenic diet. The "line" test, originated by McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY and PARK, is a curative one. Test substance and standard are fed to rachitic rats for 10—14 days, after which the

rats are killed. At the end of the test period the rats are killed and the distal ends of the ulnae and radii are immersed in 4 per cent formaldehyde for 24 hours to clear. They are then split longitudinally and immersed in 1.5 per cent silver nitrate, and exposed to light. The phosphate of the bones is converted into silver phosphate, and on exposure to light black colloidal silver is deposited in the calcified part of the bones. Different degrees of "healing" are indicated by narrower or wider lines of calcification across the metaphysis, and the anti-rachitic efficacy of different doses can be estimated by comparing the width of these lines.

A test dependent on investigation of the ash content of the bones was devised by STEENBOCK and BLACK in 1924 (1). This test is prophylactic, comparison being made of the doses of standard and of test substance which, when fed to rats on a rachitogenic diet, result in bones containing the same percentage of ash. The amount of calcium in bone is a constant proportion of the total ash, and estimation of the latter makes it possible to assess the degree of rickets.

X ray examination may form the basis of either prophylactic or curative tests. When used for the latter it has the advantage over other methods in that the condition of the bones in the test animals can be checked radiographically before the test is begun. A scale of photographs showing rickets in various states of healing is necessary for comparing the vitamin D activity of test-material and standard. The technique of the estimation of vitamin D by radiography has been very carefully worked out by BOURDILLON and his co-workers.

The "vitamin committee" set up in the United States to suggest standards for the U.S. pharmacopoeia has adopted the "line test" for use in assaying cod-liver oil sold commercially (which must, by law, contain a certain number of vitamin A and D units) and defined the exact technique to be followed in carrying-out the test. These recommendations will presumably be incorporated in the new edition of the U.S. Pharmacopoeia.

Though considerable progress has recently been made towards the chemical identification of vitamin D, it is still necessary to rely, for quantitative estimation of the vitamin, on the slow and empirical method of observing, by reference to any arbitrary scale and a standard preparation, its effect on living animals.

Tests for Vitamin A. The basis of the test for vitamin A most commonly used is the fact that young animals deprived of vitamin A cease growth. Vitamin A has been called "growth-promoting", but its action in this respect does not seem to depend on stimulation of the growth-process. The vitamin ensures the defences of the mucous membranes against bacterial attack, and when deprived of it young animals fall victim to infectious processes which check their growth.

Another test, less commonly used, depends on the liability of animals deprived of vitamin A to develop xerophthalmia.

It is important that young rats used for vitamin A tests should not possess large reserves of the vitamin and, accordingly, the diet of the breeding stock from which they come should not contain excessive amounts of the vitamin. The basal diet must include the vitamin B complex, usually given in the form of yeast, and vitamin D, which may be supplied as irradiated ergosterol, by direct irradiation of certain constituents of the diet, or by irradiating the rat itself.

Tests may be prophylactic or curative. In the former, comparison is made of the ability of the standard preparation, and that of the test substance, to maintain growth in rats deprived of the vitamin. In the curative test the animal is fed a diet free from vitamin A until growth ceases, after which the potency of test and standard preparation to restore weight-increments of a certain size is estimated.

During recent years a number of chemical and physical tests for vitamin A have been suggested and much careful study has been given to this aspect of the subject. Some test of this nature may shortly supersede the cumbersome method of biological testing. At the moment, however, the latter remain indispensable for the estimation of vitamin A.

Vitamin B₁. The Conference expressed no opinion on the relative efficiency of the different tests in use for assaying vitamin B₁. The antineuritic value of substances can be assessed by their ability to prevent or cure "polyneuritis" in birds or rats (usually the former) fed on a diet devoid of vitamin B₁ — commonly polished rice in the case of birds — or by their power to promote growth in rats fed diets deficient in vitamin B₁, but otherwise complete. When the growth of rats is used as a criterion, vitamin B₁ testing is complicated by the existence of other factors in the vitamin B complex also necessary for normal growth, and care must be taken to exclude error due to unrecognised deficiencies in the diet of such factors. On the other hand, vitamin B₁ appears to be the sole food factor concerned in the prevention and cure of "polyneuritis" in birds and mammals.

Vitamin C. For vitamin C testing, the guinea pig, which is highly susceptible to scurvy, is the animal most commonly used. Monkeys, which require about the same number of vitamin C units to protect them against the disease, have been employed by certain workers. On one or other of the scurvy-producing diets devised by various investigators, young guinea pigs usually cease to grow after about 15 days and develop scurvy in about 20 days. The vitamin C content of a test substance can be assessed by finding the minimum amount of it which must be added to a scurvy-producing diet to prevent stoppage of growth and the appearance of scorbutic lesions in young guinea pigs. The test is usually continued for 2—3 months.

The method devised by HÖJER, in which the degree of scurvy is assessed by histological examination of the teeth, has the advantage of requiring only 3 weeks instead of the 2—3 months demanded by the usual method.

1 cc. of the international standard of comparison — lemon juice — usually serves to prevent the development of macroscopic lesions in young guinea pigs fed on a scurvy-producing diet.

5. Value of international vitamin standards.

The establishment of international vitamin standards should prove of considerable service both to medicine and science. It sets up a technique whereby the strength of commercial vitamin preparations can be stated in exact figures and thereby assists the medical profession in arriving at an accurate scale of dosage. In Germany, before the Conference, firms dealing in preparations of irradiated ergosterol found it necessary to establish a vitamin D unit on their

own initiative. Further, the existence of a generally accepted system of standards and units simplifies legislative control of preparations offered for sale.

With regard to medical and scientific research, standardisation should be of use in several respects. The general use of international vitamin units would make the results of different clinical workers more readily comparable. On the laboratory side, investigators attempting the purification and chemical identification of the various vitamins may find it useful to have at their disposal a standard of reference for assessing the potency of different preparations.

Up to the present it has been necessary to describe the vitamin content of foodstuffs in a rough and ready way, such as that adopted in the recent report of the Medical Research Council, "Vitamins, a Survey of Recent Knowledge". According to the classification used in this report, 0 signifies that the vitamin is absent in the food in question, + that it contains the vitamin, ++ that it is a good source of the vitamin, and +++ that it is a rich source of the vitamin. Eventually it should become possible to state the vitamin content of each foodstuff in terms of international units. A good deal of further work is, however, necessary, before this will be possible.

When this stage is reached, it should become possible to calculate not only the amount of protein, carbohydrate, etc., contained in human dietaries, but also their vitamin content, thereby shedding light on a thorny problem of practical dietetics — the exact vitamin requirements of man.

Finally, the provisional nature of the decisions taken by the 1931 Conference must be emphasised. Great progress towards the isolation of vitamins C and D in pure form has recently been made, and it will be of advantage to replace the provisional standard chosen by the Conference by highly active substances probably representing the vitamins themselves in pure form. With regard to vitamin A, carotene has certain disadvantages as an international standard which may necessitate the substitution of some other standard substance. Changing the standard substance does not necessarily involve a change of unit, since the latter can be stated in terms of any standard, and it can readily be effected without interrupting the progress already made towards the general adoption and use of vitamin standards.

References.

- BOURDILLON, BRUCE, FISCHMANN and WEBSTER: Medical Research Special Report Series, 1931, Nr 158.
- HÖJER: Brit. J. exper. Path. 1, 356 (1926).
- JANSEN and DONATH: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 66, 816 (1927).
- League of Nations Health Organisation: Permanent Commission on Biological Standardisation. Geneva 1931.
- MCCOLLUM, SIMMONDS and BECKER: J. of biol. Chem. 53, 313 (1922).
- — SHIPLEY and PARK: J. of biol. Chem. 51, 41 (1922).
- Medical Research Council Special Report Series, 1932, 167. Vitamins, A Survey of Recent Knowledge.
- SEIDELL: U.S. Publ. Health Rep. 31, 364 (1916).
- STEENBOCK and BLACK (1): J. of biol. Chem. 61, 405 (1924).
- — (2): J. of biol. Chem. 64, 263 (1925).
- WILLSTÄTTER: Liebigs Ann. 156, 48 (1906).

VIII. Biologie der Vitamine und Hormone.

Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung.

Von

WERNER KOLLATH-Breslau.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. C. PRAUSNITZ].)

Inhalt.

	Seite
Einleitung	383
Unterschiede zwischen Erforschung der Vitamine und der Mangelkrankheiten S. 384. — Das Gesetz von der Reihenfolge der Vitamine S. 385. — Definition und physiologische Wirkung der Vitamine S. 385. — Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten der Vitamine und Hormone S. 387.	
I. Allgemeine biologische Grundlage des Problems	388
1. Phylogenetische Grundlagen der Beziehung zwischen Vitaminen und Hormonen	388
2. Fetale Hormone: Austausch zwischen Mutter und Frucht	390
3. Verschiedenheiten der Mangelkrankheiten und der hormonalen Störungen .	392
II. Hunger und innere Sekretion	393
Der physiologische Hunger im Winterschlaf S. 393. — Wirkung absoluten, experimentellen Hungers S. 394. — Folgezustände des Hungers für den Stoffwechsel S. 395. — Einwirkung reiner Hormone und Vitamine bei Hunger S. 396.	
III. Einseitiger Hunger, Vitaminmangel und Hormone	397
A. Die aplastisch-konsumptiven Mangelkrankheiten	397
1. Experimenteller Skorbut	398
Wirkung der Drüsenatrophie auf andere Organe S. 399. — Wirkung auf den Stoffwechsel S. 400. — Zusammenfassung S. 401.	
2. Experimentelle Beriberi	402
Versuch, aus den Störungen einen Einblick in das Geschehen zu erlangen S. 406. — Wirkung auf den Gaswechsel S. 407. — Mineralstoffwechsel bei Beriberi S. 410. — Beriberi und Geschlechtsdrüsen S. 410. — Lactation S. 410.	
3. Experimentelle Rattenpellagra	411
Auswirkung der B ₁ -Anwesenheit S. 412. — B ₁ -Anwesenheit, B ₂ -Mangel und Pigmentierung S. 412.	
4. Mischzustände	413
Das Basedow-Kropf-Problem S. 413. — Darmstörungen bei Basedow S. 413. — Perniziöse Anämie S. 413.	
Zusammenfassung zum B ₁ -, B ₂ -Problem	414
B. Die paraplastisch-produktiven Mangelkrankheiten.	415
Allgemeines	415
1. Anwesenheit des Faktors der Zellneubildung	416
Gebiet des Vitamin A-Mangels	416
Chemische Stoffwechselwirkungen des Vitamins A	418
2. Das Rachitisgebiet und seine Erklärung	418
Historische Vorbemerkung	418

	Seite
a) Die Lehre von der zusammengesetzten Natur der Rachitis und ihren mehrfachen Ursachen	421
b) Histopathologie der Malacien	421
Knorpelaufreibung S. 422. — Die Störung des Aufbaus im Knochen S. 422. — Die Rolle der produzierenden Faktoren S. 423.	
c) Die Störung der Resorption als Ursache für das Bestehenbleiben der vorher entstandenen rachitischen Veränderungen	425
3. Das Fehlen des Vitamins E	428
Schluß: Folgerungen für die Bakteriologie	430
Literatur	431

Einleitung.

Es ist heute noch nicht möglich, eine Biologie der Vitamine und Hormone zu schreiben, die bei strengster Kritik so gesicherte Tatsachen enthielte, wie der Teil: Chemie der Vitamine und Hormone. Aufklärungen der biologischen Zusammenhänge haben nämlich die Lösung der chemischen Fragen zur Voraussetzung. Und bevor nicht sämtliche Phänomene mit chemisch reinen Stoffen geprüft werden können, ist wohl nirgends eine sichere Antwort möglich. Unter diesen Umständen ist die Bearbeitung der Ergebnisse biologischer Fragestellungen von vornherein zur Unvollkommenheit verurteilt. Was heute dagegen erreicht werden kann, ist eine kritische Durchsicht der Literatur, die angibt, wo wahrscheinlich gesicherte Zusammenhänge bestehen, die aber hauptsächlich auf Fehlschlüsse hinzuweisen hat, die erst durch die modernen Fortschritte offenbar geworden sind.

Die scheinbar einfachen Begriffe „Vitamine“ und „Blutdrüsen“ haben dadurch eine unübersehbare Bereicherung erfahren, daß wir heute statt der 3—4 „Vitamine“ von Anfang der 20er Jahre fast 30 Faktoren unterscheiden und ferner dadurch, daß die Mehrzahl der Blutdrüsen nicht *ein* Inkret, sondern *mehrere* Inkrete produziert. Streng genommen könnte deshalb unter den Ergebnissen keine ältere Arbeit berücksichtigt werden, die diesen Fortschritten nicht entspricht. Und doch enthalten gerade diese oft die wertvollsten Beobachtungen. Ist beispielsweise eine Vergrößerung der Nebennieren durch Wägung festgestellt und ist nicht besonders untersucht, ob der Adrenalinegehalt sowie die Produktion der Inkrete der Nebennierenrinde verändert ist, so ist mit der Beobachtung der Größenzunahme nur ein Hinweis auf weitere Forschungen gegeben, aber keine Aufklärung. Nur wenige Arbeiten können allen diesen Forderungen genügen. Deshalb müssen auch die andern, weniger erschöpfenden, berücksichtigt werden, weil sich in ihnen oft Hinweise auf andere Erklärungsmöglichkeiten finden. Das gleiche gilt von Vitaminversuchen älterer Zeit, in denen z. B. gesagt wird, daß Zufuhr von Vitamin B das wirksame Prinzip sei. Ist hier nicht später durch ergänzende Untersuchungen zwischen den einzelnen Teilen des B-Komplexes unterschieden, so verlieren solche Hinweise ebenfalls ihren beweisenden Wert. In manchen Fällen kann durch Berücksichtigung der Versuchsdiäten nachträglich eine andere Auslegung versucht werden, die aber natürlich auch ihre Unvollkommenheiten hat.

Ist also neben der Vielheit der Hormone die „zusammengesetzte Natur der einzelnen Vitaminbegriffe“ aus heterogenen Teilen eine erhebliche Erschwerung der Forschung, so ist die Darstellung noch besonders durch das *Fehlen einer natürlichen, biologisch begründeten Systematik* erschwert. Von seiten der Hormone kennen wir wenigstens meist ihre biologisch-physiologische Wirkung, von seiten der Vitamine fehlt aber eine entsprechende Kenntnis bisher vollkommen. In meinen eigenen Arbeiten habe ich durch Veränderung der Versuchsmethoden diese Kenntnis zu eruieren versucht und habe ein *natürliches System der Vitamine mit Bezug auf das Skelettwachstum* aufgestellt. Mangels eines anderen ebenso einheitlichen Systems werde ich dies System auch in dieser Zusammenstellung benutzen. Es gewährt die Möglichkeit, die Leistung der Vitamine von der herkömmlichen, völlig unzureichenden Einteilung unabhängig zu untersuchen, und gleichzeitig die bekannteren Wirkungen von

Inkreten zu ihnen in Beziehung zu setzen. Da ich der Überzeugung bin, daß die Erforschung der *Biologie* der Vitamine und Hormone in Gegensatz zu ihrer *Chemie* erst in den Anfangsstadien sich befindet — eine Überzeugung, die im folgenden begründet werden soll —, ergibt sich zwangsläufig die undankbare und gefährliche Aufgabe, nicht nur Ergebnisse zu vermitteln, sondern auch Wege für die weitere Forschung zu weisen. Damit wird der Rahmen einer Sammlung von Ergebnissen zwar entschieden überschritten, aber da es sich um ein neues, noch vor uns liegendes Gebiet der Ernährungsforschung handelt, dürfte darin eine Rechtfertigung liegen.

Unterschiede zwischen Erforschung der Vitamine und der Mangelkrankheiten. Wir stehen zur Zeit am Ende der zweiten und im Beginn der dritten Etappe der Vitaminforschung. In der *ersten Etappe* wurde das Problem erkannt: Denaturierung der Nahrungsstoffe ließ Krankheiten auftreten, obwohl der calorische Wert nicht vermindert war. Hypothese: Es werden Stoffe zerstört, deren Fehlen Krankheitssymptome hervorbringt.

In der *zweiten Etappe* wurde die chemische Natur der Stoffe aufgeklärt: synthetische Diäten, denen nur noch der zu suchende Faktor fehlte, wurden gefunden. Mit ihnen werden die Stoffe isoliert und standardisiert. Dieser Teil entspricht dem heute noch vorherrschenden Stadium der chemisch orientierten Vitaminforschung.

Jetzt, nachdem die Stoffe vielfach schon rein oder wenigstens isoliert vorliegen, beginnt der *dritte Teil: Die Erforschung der Mangelkrankheiten*. Hier bedürfen wir neuer Methoden: der „*Mindestdiäten*“.

Systematisch wird durch Proben an Tierversuchen aus den bekannten synthetischen Standarddiäten alles fortgelassen, was für die Entwicklung eines Syndroms oder eines Symptoms *nicht* notwendig ist. Nunmehr kommt man für jede Krankheit an eine untere Grenze, wo nacheinander die Wirkungen der Vitamine aufhören, wo schrittweise die Zugabe anderer Vitamine belanglos ist und wo nunmehr eine *andere Ätiologie der Mangelkrankheiten* zu erkennen war: *Die bekannten Avitaminosen haben zwar das Fehlen eines Vitamins zur Voraussetzung, doch ist dies Fehlen nicht die Ursache der spezifischen Symptome, sondern ist immer nur die unspezifische Ursache; welcher Art die spezifischen Symptome sind, die sich auf diesem unspezifischen Boden entwickeln, wird ausschließlich durch die Anwesenheit anderer Stoffe als des fehlenden Vitamins bestimmt* (KOLLATH). Vergleichsweise sei der Aufbau des Körpers dem Errichten eines Hauses verglichen: wo auch immer ein Teil fehlt, wird zwar das Zufügen dieses Teiles das Haus vollkommen machen. Aber es kann neben diesem Teil noch ein anderer Teil fehlen; wie also der unvollkommene Bau aussieht, wird durch die Anwesenheit der andern Teile bestimmt. Dabei können Lücken auftreten, die das Hinzufragen eines Teiles unmöglich machen.

Diese Mindestdiäten führen u. a. zum Auftreten von „künstlichen Krankheitsbildern“, die mit den klassischen Mangelkrankheiten des Menschen oft nicht mehr übereinstimmen; sie sind künstliche Gemische, ähnlich jenen organisch-chemischen Verbindungen, die im Laboratorium, nicht aber in der Natur erzeugt werden. Da wir aber ihre Bildungsbedingungen kennen, dienen sie zur Erklärung der Struktur der Moleküle; in völlig analoger Weise können die künstlichen Krankheiten zur Aufklärung der bekannten Mangelkrankheiten und ihrer Mischungen benutzt werden.

Die hier neu erkannte Ätiologie der Mangelkrankheiten läßt die Folgerung zu, daß die Symptome der Mangelkrankheiten auf irgend eine Weise *aktiv* durch anwesende Stoffe hervorgebracht werden. Wenn z. B. bei der Ratte bei einer sonst vitaminfreien Grunddiät durch die Zulage des pellagra-verhütenden Faktors (P.P.-Faktor, GOLDBERGER) Beriberi auftritt, während durch die isolierte Zulage wirksamen Vitamins B₁ Pellagra erzeugt werden kann, so *bedeutet das doch nichts anderes, als daß die Beriberisymptome durch die isolierte Wirkung des Pellagra-Faktors erzeugt werden, die Pellagrasymptome durch die des Beriberi-*

Faktors. Das ist etwas ganz anderes als die bisherige Lehre. Und finden wir dann z. B. bei Beriberi Vergrößerung der Nebennieren — gleichgültig welchen Teiles —, so ist diese Vergrößerung nicht unbedingt als Folge des B₁-Mangels anzusehen, wie man bisher glaubte, sondern sie ist Folge der isolierten, ungemehrten Anwesenheit des P.P.-Faktors. Damit ist die Erklärung des Zusammenhanges von Vitamin und Hormon aber eine völlig andersartige als bisher. Dadurch ergeben sich so viele neue Folgerungen, daß ich notgedrungen häufiger, als ich es beabsichtigt hatte, eigene Erfahrungen anführen mußte.

Das Gesetz von der Reihenfolge der Vitamine. McCARRISON (B 409) hat 1931 zu der Korrelation der Vitamine folgendes geschrieben: „Was auch die spezifische Wirkung jedes einzelnen Vitamins sein mag, so sind sie doch *Glieder einer Kette von Substanzen*, die für das Aufrechterhalten und den harmonischen Ablauf der chemischen Prozesse in den Geweben notwendig sind; und ihre Wirkung muß betrachtet werden mit Rücksicht auf den Stoffwechsel insgesamt, d. h. mit Bezug auf die Gleichgewichte von Nahrung und Verdauungsorganen, Assimilation und der endokrinen Regulation des Stoffwechsels. Ihr Mangel, ähnlich dem anderer Elemente und Komplexe, die für die normale Ernährung notwendig sind, führt zur Herabsetzung der Zellfunktion; Herabsetzung der Zellfunktion aber ist die Basis, auf der die Krankheit entsteht.“

Diese allgemeinere Fassung ist nun nach meinen Beobachtungen durch folgende zu ersetzen: *Zur Entstehung der Norm benötigt der Körper der ganzen Reihe von Vitaminen und Mineralien, die nacheinander in die Entwicklung eingreifen. Ist in diese Kette eine Lücke gerissen, so entwickelt sich das Übermaß der physiologischen Wirkung des der Lücke vorhergehenden Gliedes; alle jenseits der Lücke liegenden Glieder werden gleichzeitig unwirksam.* Diese Fassung des „Gesetzes von der Reihenfolge der Vitamine“ stellte ich auf Grund von Studien am wachsenden Skelet auf. Sie läßt noch keinen Beweis zu, daß sich auch im Gebiet des Stoffwechsels genau die gleichen Parallelen finden, gibt aber die Anregung, das bisher noch nicht zu ordnende Gebiet unter diesem Gesichtswinkel einer Kritik zu unterziehen.

Definition und physiologische Wirkung der Vitamine. Nach STEFF und KÜHNAU sind „Vitamine organische Verbindungen, die in kleinster Menge dauernd dem tierischen Organismus zugeführt werden müssen, um die Erhaltung oder Vermehrung der Zellsubstanz zu ermöglichen. Nur dann sind derartige Stoffe als Vitamine zu bezeichnen, wenn sie unter geeigneten Bedingungen bereits in einer Menge wirksam sind, deren Kleinheit ihre Verwendung zur Calorienlieferung sowie als direktes Baumaterial der Zellsubstanz ausschließt und wenn die Zelle zu ihrer Totalsynthese von sich aus nicht befähigt ist; hierfür ist es gleichgültig, ob diese Stoffe völlig fertig mit der Nahrung zugeführt werden müssen, oder ob sie in Form unbekannter Vorstufen in die Zelle eintreten und erst hier in das Vitamin umgewandelt werden (Carotin), oder endlich, ob ihre Bildung in der Zelle zwar möglich, aber von exogenen Momenten chemischer oder physikalischer Art (Zufuhr von kleinsten Bausteinen, von katalytisch wirksamen Substanzen, von strahlender Energie) abhängig ist“ (Vitamin B₂ und D).

Ihrer *physiologischen* Wirkung nach zerfallen die Vitamine in 4 Gruppen (KOLLATH):

1. Gruppe: *Stoffwechselvitamine* (*Gebiet der Oxydations-Reduktions-Potentiale*).

- a) Beschleunigender Faktor: Vitamin C-Komplex.
- b) Hemmender Faktor: Vitamin B₁ mit Kalium.
- c) Im Darm wirksamer Faktor: Vitamin B₂ (sog. P.P.-Faktor).

2. Gruppe: *Faktoren der Resorption* (Verbrauch).

- a) Vitamin A-Komplex.

3. Gruppe: *Faktoren der Regeneration.*

- a) Faktor der Zellneubildung (Vitamin B₃?).
- b) Faktor der Zell-Leistung (Vitamin B₄?).

4. Gruppe: *Faktoren mit Spezialaufgaben.*

- a) Für das Skelet: 1. Phosphor, 2. Kalk, 3. Vitamin D.
- b) Für die Sexualorgane: Vitamin E.

Für die andern Vitamine ist eine Einordnung noch nicht möglich.

Diese Einteilung läßt erkennen, daß die wasserlöslichen Faktoren in bezug auf *Lebenserhaltung* an erster Stelle stehen; ihnen folgt erfahrungsgemäß der A-Komplex, der aber nicht im produktiven, lebenserhaltenden Sinne zu wirken scheint, sondern dadurch, daß er *Abbauprodukte beseitigt*. Der ganze *Aufbaumechanismus* geht von der Anwesenheit zweier besonderer Faktoren aus, die bisher nur wenig in der Vitaminforschung berücksichtigt sind, obwohl sie bei den synthetischen Diäten eine wichtige Rolle spielen.

1. *Faktor der Zellneubildung.* Ohne ihn kann eine neue Zelle nicht entstehen. Er ist hitzestabil, verträgt 170° C Trockensterilisation, kommt in Getreidekörnern (Kleie) sowie in Hefe (Trockenhefe) vor. Über seine chemische Natur ist noch nichts bekannt; es spricht manches dafür, daß zwei Faktoren in ihm einbegriffen sind. *Überall, wo wir in synthetischen Diäten Gesamtkörner zugeben oder wo Hefezulagen verabfolgt sind, muß er anwesend gewesen sein und muß demnach bei der Auslegung der Befunde nachträglich mitberücksichtigt werden.* Er ist Voraussetzung für das *Längenwachstum*.

2. *Der Faktor der Zell-Leistung.* Er ist notwendig, wenn die Zellen des Skeletsystems Zwischensubstanz produzieren sollen. Er ist hitzelabil, kommt in Mehl, sowie natürlich in den Körnern und den Mehlbeimengungen von Kleie vor, ferner in Fleisch. Seine Anwesenheit in Milch ist zweifelhaft. Über seine chemische Natur und eventuelle Verwandtschaft mit einem der bekanntesten Vitamine läßt sich auch noch nichts sagen. Er ist dem Verhalten und Vorkommen nach dagegen identisch mit dem sog. „rachitisproduzierenden“ Faktor von MELLANBY (B), bzw. HOLST (B). *Überall, wo Mehl und Fleisch, auch Hefe den Diäten beigemischt ist, ist er wirksam, falls er nicht durch Erhitzen zerstört worden ist.* Das *Dickenwachstum* des Knochens untersteht ihm.

Diese beiden Faktoren fehlen nun in sämtlichen Diäten, mit denen man reinen Skorbut, Beriberi, Pellagra, Ödemkrankheit hervorrufen kann; sie sind einzeln oder beide vorhanden in sämtlichen Diäten, mit denen man den Vitamin A-Mangel manifest macht¹, oder mit denen man die große Gruppe der rachitischen oder rachitisähnlichen Skeletveränderungen hervorruft.

Aus der Anwesenheit oder dem Fehlen dieser Faktoren ergeben sich ausschlaggebende Einwirkungen auf die Krankheitsgestaltung. Fehlen die Faktoren, so verliert der Körper die Fähigkeit, abgenutzte Zellen zu ersetzen. Es kommt also langsam zu einem Verarmen an jugendlichen, leistungsfähigen Zellen. *Die Zellzusammensetzung ist also relativ zu alt.* Der Verbrauch durch Resorption geht gleichwohl in normalem, beschleunigtem oder langsamerem Tempo vor sich, je nach den Zulagen. Daher ist die unspezifische Grundlage dieser Krankheiten das Ausbleiben der Neubildung und des Zellersatzes bei weitergehender Resorption durch Verbrauch. Ich habe diese erste Gruppe als *aplastisch-konsumptiv* zusammengefaßt.

Die zweite Gruppe enthält einen oder beide produktiven Faktoren. Da nun aber andere, für die Neubildung notwendige Stoffe fehlen, kommt es nur zu unfertigen Formen. Ich bezeichne sie als *paraplastisch-produktiv*.

Unspezifische und spezifische Symptome von Mangelkrankheiten. Die unzureichende Kenntnis der Ätiologie der unspezifischen Symptome der Mangelkrankheiten erschwert

¹ z. B. OSBORNE u. MENDEL, MCCOLLUM, STEENBOCK.

die Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Vitaminen und Hormonen außerordentlich. Wie unten gezeigt werden wird, haben sich kaum auf einem Gebiete so zahlreiche Widersprüche auffinden lassen wie auf diesem, und sie sind wohl nahezu sämtlich auf die unzureichende Kenntnis der Ursachen der unspezifischen Symptome zurückzuführen. Nach meinen Versuchen liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

Ist die unspezifische Grundlage der aplastisch-konsumptiven Mangelkrankheiten gegeben, so werden die spezifischen Symptome durch Zugabe bekannter chemischer Stoffe erzeugt; ist aber die Möglichkeit der paraplastisch-produktiven Mangelkrankheiten gegeben, so entwickelt sich durch Zugabe meist bekannter Substanzen nunmehr sofort das spezifische Symptom, ohne daß eine besondere Unspezifität erst erkennbar wäre. Erst bei weiteren Versuchen entdeckt man die diesen paraplastischen Symptomen gemeinsame Grundlage: Es handelt sich um eine Schwäche des Stoffwechsels und des Verbrauchs, die beide stärker herabgesetzt sein müssen als die produktiven Fähigkeiten wirken können. Nur so ist es möglich, daß die spezifischen Symptome sich nicht nur bilden, sondern daß sie auch bestehen bleiben können. Diese Herabsetzung des Verbrauchs kann durch viele Ursachen bedingt sein (s. S. 425). Diese neuartige Bearbeitung möge es rechtfertigen, wenn ich hier neben der neuen vorzugsweise die ältere Literatur erneut bearbeitet habe, um sie für die neuen Ziele auszuwerten.

Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten der Vitamine und Hormone. Die äußere Ähnlichkeit, daß beide Substanzgruppen in ungemein geringen Mengen wirken und lebensnotwendig sind, und daß ihr Fehlen von Krankheitssymptomen gefolgt ist, hat frühzeitig zu Vergleichen zwischen beiden geführt. FUNK (F 187) hielt die Vitaminsubstanzen für wichtige Produkte der Drüsen mit innerer Sekretion, ebenso MASSALONGO (F 812). MCCARRISON (F. 435) glaubte, daß Thymus, Testikel, Ovarien und Milz, ferner Knochen und Knochenmark den Organismus mit „Vitaminen“ aus ihren Vorräten versorgen. HOPKINS (B 15) bezeichnete Vitamine als „exogene Hormone“; ohne sie würden die Futterstoffe zwar absorbiert und die in ihnen enthaltene Energie im Körper frei, aber die Koordination des Stoffwechsels fehle und weder Material noch Energie würden richtig gebraucht. CRAMER (B 15) bezeichnete die Vitamine als „Nahrungshormone“. CRAMER, DREW und MOTTRAM (1921 [B 444]) sprechen die Annahme aus, daß Vitamine nicht für die Einzelzelle notwendig seien, sondern für das Zusammenleben der Zellen; sie begründen diesen Gedanken mit den Hypertrophien der Nebenniere bei Vitaminmangel und der LIEBERKÜHNSchen Drüsen und deren Allgemeinwirkungen.

Diese Hypothesen haben nur zum Teil eine festere Form durch die chemischen Fortschritte gewonnen. Es ist zwar möglich gewesen, für eine Anzahl Vitamine die chemische Verwandtschaft mit einzelnen Hormonen nachzuweisen. Trotzdem bestehen aber zwei grundlegende Unterschiede: 1. daß Vitamine stets einen exogenen Einfluß maßgebend aufweisen und 2. daß Vitaminmangelkrankheiten klinisch stets etwas ganz anders sind wie Hormonmangelkrankheiten. In den Auswirkungen lassen sich die Verschiedenheiten trotz etwaiger chemischer Verwandtschaften der Vitamine und Hormone am besten beurteilen. Das Studium der Zusammenhänge wird nun am meisten dadurch erschwert, daß es nicht nur Avitaminosen oder endokrine Störungen gibt, sondern daß auch ätiologische Mischformen vorkommen, als die z. B. die perniziöse Anämie, vielleicht auch der Basedow und der Kropf genannt werden können.

Ferner haben wir den wichtigen Unterschied zu registrieren, daß uns die physiologische Funktion der meisten Inkrete wenigstens in großen Zügen bekannt ist, während uns, wie im Anfang ausgeführt, von keinem Vitamin die physiologische Rolle erklärbar ist; hier habe ich versucht, mit meinen Methoden weiterzukommen.

Das Gebiet muß in verschiedene Teile geteilt werden, damit die Einzelfragen übersehbar werden. Es ist zu untersuchen, ob die einzelnen Vitamine die inkretorischen Drüsen anregen und welche. Zweitens, wie der Vitaminmangel durch die Inkrete beeinflußt wird. Drittens, wie verschiedene Korrelationen wirken. Diese drei Wege ergeben bereits so viele Möglichkeiten, daß ohne die große Zweiteilung des Gebietes in die aplastischen und paraplastischen Krankheiten eine auch nur einigermaßen klare Übersicht in Kürze kaum gegeben werden kann.

I. Allgemeine biologische Grundlagen des Problems.

1. Phylogenetische Grundlagen der Beziehung zwischen Vitaminen und Hormonen.

Nach der Entdeckung des Vitaminprinzips hat man frühzeitig die Ausbildung der *Großformen der Reptilien* mit der Hypothese zu erklären versucht, daß ein besonderer Vitaminreichtum der urzeitlichen Flora hier ursächlich beteiligt gewesen sei. Diese Annahme scheint aber dadurch als unbegründet, daß man durch reichhaltige Vitaminfütterung keine Riesenformen bei Amphibien oder Reptilien hervorbringen kann, wohl aber durch Verfütterung von Inkreten: GUDERNATSCH (Th 6) produzierte z. B. bei Verfütterung von Thyreoidea aus Kaulquappen kleine, wohlausgebildete Frösche mit schneller Metamorphose, während Verfütterung von *Thymus zu unzureichend entwickelten Riesenformen* führte (s. S. 423). Zweifellos darf man deshalb annehmen, daß die Größe der inkretorischen Drüsen hier stets das letzte Wort gesprochen hat.

Dieser Tatsache wird der Erklärungsversuch der Riesenformen durch Baron v. NOPCSA mehr gerecht: v. NOPCSA zog seine Schlüsse aus der Untersuchung von Hartteilen der Riesensaurier. Er zeigte, daß z. B. die das Wachstum beherrschende Hypophyse bei den Riesendinosauriern im Verhältnis zum Gehirn ungewöhnlich groß gewesen sein muß (große Hypophysengrube); das Gehirn habe sich viel weniger entwickelt. Als Ergebnis wurden die Beinknochen massiger und behielten manchmal am erwachsenen Tier unverknöchert knorpelige Gelenkenden, was dem Typ des infantil riesenwüchsigen Menschen entspricht. v. NOPCSA schließt aber gleichzeitig auf Schilddrüsenmangel, weil ungenügende Schilddrüsenproduktion die Verknöcherung des Knorpels hemme. Bei andern Fällen fand v. NOPCSA das Vorkommen abnormer Knochengewebe, die mit den Bildungen der „fibroiden Malacie“ (KOLLATH) völlig übereinstimmen. Hier wurde eine unzureichende Ernährung (Mangelernährung) als Ursache angenommen, bei gleichzeitiger Herabsetzung der Sauerstoffatmung. Denn es handelte sich um Saurier, die vom Landleben zum Wasserleben übergingen und noch nicht angepaßt waren. Er bezeichnet diese Bildungen als „Pachyostose“ (s. S. 423). Auch bei heute noch lebenden Seekühen fanden sich solche abnormen Bildungen; daneben entsteht manchmal eine Osteosklerose, die wohl meist als Ausheilungsstadium einer vorhergehenden Pachyostose anzusehen ist. Bei Dugongarten fand SICKENBERG Schmelzdefekte und Zahnwechselstörungen: „Sirenen sollen demnach das Bild einer vorhandenen Unterfunktion der Thyreoidea gewähren, die sich mit einer gewissen Überproduktion der Hypophyse zu verbinden scheint“; übermäßige Jodzufuhr durch Ernährung von jodhaltigem Seegrass wird als Grund einer weiteren Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion angeführt.

Ist hier bei der Ausbildung der Norm die ausschlaggebende Rolle der Inkrete wohl als sicher anzunehmen, so herrscht bei der *Entstehung krankhafter Abweichungen* die einseitige Mangelernährung als Ursache bei weitem vor. Pathologische, spontan auftretende Abweichungen der Blutdrüsen sind immerhin Einzelfälle; Störungen durch allgemeinen Nahrungsmangel beherrschen dann große Tiermengen. Ein genauer bekannt gewordener Fall betrifft die Drachenhöhle in Mixnitz in Steiermark (Naturwissenschaften 1932, S. 709, ABEL); die Knochen der dort gefundenen Höhlenbären zeigen in den ältesten Zeiten die größten Maße, allmählich treten kleinere Formen auf, bei denen sich Zeichen von Rachitis namentlich am Gebiß finden. Hier ist Nahrungsmangel und damit einseitige Nahrung als Ursache anzunehmen. Wir gewinnen aus diesen beiden Beispielen einen wesentlichen Unterschied zwischen Vitaminen und

Hormonen: *Bei optimaler Nahrung bestimmen die Drüsen mit innerer Sekretion, wie sich der Körper entwickeln wird. Bei einseitiger Mangelernährung lassen die Drüsen keinen beherrschenden Einfluß mehr erkennen, sondern bestimmend ist nur noch der Mangel in der Kostform.* Naheliegend ist die Folgerung, daß bei pathologisch veränderter Drüse die normale Kost auch in bester Zusammensetzung dieses abnorme Wirken nicht zu verändern vermag, wenn nicht zunächst eine Möglichkeit gegeben ist, daß eine Restitution der Drüse stattfinden kann.

Entwicklungsgeschichtlich betrachtet sind die Vitamine die älteren Substanzen, die Hormone die jüngeren. Vor die Vitamine sind noch die Fermente einzuordnen. Die Hilfsmittel der organischen, lebenden Materie zeigen also eine Aufwärtsentwicklung, deren einzelne Teile beibehalten werden. Wahrscheinlich gibt es auch ein Übergangsgebiet, in dem Korrelationen zwischen den älteren Fermenten und ihrer Beeinflussung durch Vitamine stattfinden, wie es dies Gebiet der Beziehungen zwischen den phylogenetisch älteren Vitaminen und den spezifizierten Hormonen gibt. In ähnlicher Weise, wie die Entwicklung der inkretorischen Drüsen die Entstehung des Säugetierstammes ermöglichte, scheint die zunehmende Beteiligung von Vitaminen vor dieser Entwicklungsreihe eingesetzt zu haben und noch vor dieser eine Aufwärtsentwicklung der Fermente bestanden zu haben. Aktivierung von Fermenten durch Vitamine gehört wohl hierher. Einen Einblick in die phylogenetisch entstandene Reihenfolge der Vitamine können wir der Entstehung des Skelets entnehmen.

Das Knorpelskelet zeigt die Phasen: Bildung von Knorpelzellen, Produktion von Knorpelzwischen substanz, Verkalkung der letzteren.

Wir haben demnach zu erwarten an wirksamen Faktoren: die beiden erwähnten produktiven Faktoren, sowie Kalk und das Vitamin D.

Dies Stadium, das bei den Knorpelfischen (Sellachier, Cyklostomen) bereits entwickelt ist, erfährt eine Aufwärtsentwicklung durch das Hinzukommen des knöchernen Skelets. Statt der Knorpelzellen entstehen Osteoblasten, diese sondern Knochengrundsubstanz („Osteoid“) ab. Unter Anwesenheit von Phosphor bildet sich dann Knochen kittsubstanz; Verkalkung kann erst erfolgen, wenn diese anwesend ist. Der Prozeß der Verkalkung in der Knorpelzwischen substanz und im Knochen ist also wahrscheinlich ein verschiedener. Hier ist nämlich zwischen die Zellproduktion und die Verkalkung eine Phase eingeschaltet, die Bildung von Kittsubstanz.

Der nächste Schritt zur Skeletentwicklung ist die Ausbildung von Resorptionsprozessen vasculärer und cellulärer Natur, in deren Gefolge die Knorpelmassen resorbiert und langsam durch endostale Knochenbildung ersetzt werden. Mit der Ausbildung der „Wachstumsorgane“ an den Diaphysenenden erreicht dieser Prozeß sein Endstadium, wenn nicht die arbeitsbegrenzte Größenbeschränkung als letzte Phase hinzugerechnet werden darf.

Folgende Faktoren treten nacheinander bei der Skeletentwicklung in Wirkung, wobei die einmal wirksam gewordenen auch bei allen späteren Phasen wirksam bleiben: 1. Die Intensitätsfaktoren (Vitamin C-Komplex; B₁; B₂?). Sie beeinflussen den Ablauf des Stoffwechsels, also zugleich Lebenserhaltung wie Verbrauch durch Oxydation. 2. Die produktiven Faktoren, die ebenfalls von Anfang an wirksam sein müssen. 3. Der Erwerb einer neuen Einrichtung, der Osteoidproduktion, die in exogenen Ursachen nicht gefunden werden kann. Hier spielen wohl innersekretorische Fragen eine Rolle. 4. Die Verwendung des Phosphors. 5. Die Entstehung von Resorptionsmaßnahmen, bei denen mittelbar der Vitamin A-Komplex beteiligt zu sein scheint unter Steuerung durch die Nebenschilddrüsen. 6. Die Ausbildung des Mechanismus, der zur Umwandlung von Knorpel in Knochen skelet führt.

Eine normale Ernährung erfährt, wie gesagt, ihre Wirkungseinschränkung durch die Blutdrüsen. Deshalb ist es für das Verständnis der Wirkung dieser einzelnen Vitamine interessant zu erfahren, in welcher Weise sich die Blutdrüsen *ontogenetisch* entwickeln. Wenn auch das erste Auftreten der Drüsenanlagen keineswegs mit einer auftretenden Funktion identisch ist, so ist doch immerhin die Reihenfolge wesentlich, weil sie vielleicht doch einen Hinweis auf frühere, phylogenetische Erwerbungen gestatten kann. Beim menschlichen

Embryo zeigen die Blutdrüsen folgende Entstehungsreihe (zusammengestellt nach FISCHEL):

Tabelle 1. Erste Anlage von Blutdrüsen beim menschlichen Embryo beobachtet.

Länge	Alter	Drüsenart	Andere Organe	Wirkungsart
1,54 mm	Etwa 21 Tage Ende der 3. bis Anfang der 4. Woche	—	Leberanlage	Längenwachstum Stoffwechsel- anregung
3 „		Hypophyse Thyreoidea		
4,02 „	Anfang der 4. Woche	Epithelkörperchen Thymus	Erste Knochen- kerne. Epithel- falte der Glied- maßen ausgebildet	Knochenumbau Antagonist gegen Thyreoidea Anregend?
5—7 „	Ende der 4. Woche (40 Urvirbel)	Rinde der Neben- niere		
8 „		Epiphyse	Kiemensbogen- knorpel	Spezialaufgaben
9 „		Undifferenzierte Keimdrüsen		
10 „		Mark der Neben- nieren		
13 „		Differenzierung der Keimdrüsen		

Würde hier bereits Inkret gebildet, so würde das erste die Zellneubildung sein, deren Stoffwechsel durch Thyroxin angeregt wird. Das Hormon der Epithelkörperchen würde die Resorption anregen, Thymus würde der Thyreoidea entgegen wirken und eine weitere Anregung würde von den Nebennierenrindenhormonen ausgehen. Hier sind aber weitere Studien entwicklungsgeschichtlicher Natur notwendig. Namentlich ist über die Physiologie embryonaler Organe ungemein wenig bekannt, so daß jedes Wort zu diesem Gebiet nur den Wert einer Hypothese haben kann. Trotzdem soll es hier nicht unterdrückt werden. Ist es doch wahrscheinlich, daß dem phylogenetisch späten Auftreten inkretorischer Drüsen auch eine ontogenetisch späte Wirksamkeit entspricht, der eine isolierte Wirkung von Vitaminen vorhergeht. Hier spielt der Reifungsprozeß in der Placenta, der dem sich entwickelnden Individuum die hochwertigen Inkrete der Mutter zur Verfügung stellt, eine phylogenetisch maßgebende Rolle.

2. Fetale Hormone: Austausch zwischen Mutter und Frucht.

Aus der vergleichenden Anatomie ergibt sich, daß die Blutdrüsen nicht als das entstanden sind, was sie jetzt sind, sondern daß sie sich alle auf dem Boden eines andern Organs entwickelt haben (THOMAS). Hormone sind — entwicklungsphysiologisch betrachtet — Stoffe, welche in bestimmten Zellen erzeugt, wahrscheinlich zuerst Excrete waren, mit der Zeit auf bestimmte andere Zellen wirkten und dadurch im Organismus allmählich mehr oder minder unentbehrlich geworden sind¹.

Da der Fetus gerade die intensivsten Wachstums- und Entwicklungserscheinungen zeigt, ist die Frage der fetalen Hormone von besonderem Interesse. BALLANTYNE (1902) hat die Frage unbeantwortet gelassen. BIEDL nahm einen weitgehenden morphogenetischen

¹ Auch Vitamine als Substanzen existierten wohl schon früher, bevor sie ihre spätere physiologische Wirksamkeit bekommen. Deshalb ist z. B. der Nachweis des Vorkommens von Vitaminen in niederen Lebewesen nicht gleichbedeutend mit einer Wirksamkeit.

Einfluß an. THOMAS und später WOLFF kamen zu dem Schluß, daß für eine Funktion unter physiologischen Umständen keinerlei Beweis erbracht sei, was sich auch als richtig erwiesen hat (THOMAS, S. 3). Demnach muß der Fetus, falls er nicht aus sich heraus wächst, teils unter dem Einfluß von Vitaminen, teils unter dem von mütterlichen Hormonen stehen. In den ersten Placentalarstadien ist eine hormonale Beeinflussung des Fets durch mütterliche Inkrete unwahrscheinlich, da diese Zeit der Entwicklung des Vogelembryos im Ei entspricht. In dieser ersten Zeit ist demnach eine direkte Einwirkung der Vitamine anzunehmen. Es ist also jene Zeit, in der vielleicht der Vitamingehalt der mütterlichen Nahrung den größten Einfluß auf den Fet ausübt; denn später kommen die Inkrete hinzu. Dann können die Vitamine kaum noch verbessern, nur ihr Mangel kann verschlechtern.

Über die einzelnen Drüsen des Fetus ist folgendes bekannt:

1. *Schilddrüse*. Kinder ohne Schilddrüsenanlage kommen zunächst wohlgebildet zur Welt, weil die Schilddrüse der Mutter eingetreten ist. Der Neugeborene bekommt außerdem von der Mutter einen Jodvorrat mit, der die Zeit der anfänglichen Unterfunktion überbrückt (THOMAS, S. 8). Auch wirksames Hormon wird auf einige Monate gespeichert¹.

2. *Epithelkörperchen*. Anzeichen für Tätigkeit sind nicht bekannt. Insuffizienz macht sich erst im 3. extrauterinen Monat bemerkbar (Säuglingstetanie).

3. *Thymus*. Für fetale Funktion nichts bekannt. Bei *Chondrodystrophie* mitunter *Fehlen des Organs*, wohl der Knorpelmißbildung koordiniert (s. WILTON). Nach THOMAS stellt der angeborene Status thymicus eine Mißbildung dar (S. 9).

4. *Hypophyse* und *Epiphyse*. SCHLIMPERT konnte bei Rinderfeten in der 10. Woche Hypophysen nachweisen, beim menschlichen Fet im 6. Monat.

5. *Keimdrüsen*. Eine Funktion im Sinne der Bestimmung sekundärer Geschlechtsmerkmale ist unsicher.

6. *Nebenniere*. Rinde ist stark entwickelt. Das Mark bei der Geburt schwach. Erst nach der Geburt entsteht durch Reifung des Marks und Untergang der zentralen Rindenschicht die eigentliche Nebenniere (THOMAS, S. 12). Anzeichen für Rindenfunktion bei Geburt sind noch nicht vorhanden. In der Marksubstanz lassen sich beim neugeborenen Menschen nur Spuren von Adrenalin nachweisen.

7. *Pankreas*. Die Befunde widersprechen sich hier. CARLSSON und DRENNAN (THOMAS, S. 16) haben festgestellt, daß nach Pankreasekstirpation in der Schwangerschaft bei trächtigen Hündinnen kein Diabetes auftrat, aber gleich nach der Geburt. ALLEN konnte das nicht bestätigen.

Lediglich unter *pathologischen* Verhältnissen scheint eine gegenseitige Beeinflussung von Mutter und Fet, namentlich umgekehrt, stattzufinden. Bei Schilddrüsenmangel, Nebennierentumoren, angeborenem Kropf werden Angaben berichtet. Experimentell sind aber völlig eindeutige Beweise nicht immer zu erhalten gewesen. Das läßt wohl darauf schließen, daß in solchen Fällen neben dem Fehlen eines Organs noch weitere Ursachen hinzukommen müssen. Diese könnten in mangelhafter, einseitiger Ernährung liegen.

Drüsenmangel bei der Mutter kann von reaktiver Vergrößerung beim Fet gefolgt werden.

Beim Übergang zum postfetalen Leben findet man allgemeine Hyperämie der Blutdrüsen, die aber bei Schilddrüse und Nebenniere schon vor der Geburt bestehen soll. Die Lebensschwäche bei Frühgeburten scheint zum Teil auf unzureichende Drüsenfunktion zurückzuführen zu sein. Vielleicht spielt bei späteren Übergangsschäden, z. B. in der Pubertät, der Gravidität, dem Klimakterium, eine präformierte Schwäche der Drüsen eine Rolle. Das kann bei hinzukommendem Nahrungsmangel wesentlich werden, insofern die Reizschwelle herabgesetzt sein kann (THOMAS, S. 23).

Ob sich die Drüsenentwicklung durch einseitige Ernährung experimentell beeinflussen läßt, ist noch nicht in allen Fällen bearbeitet worden. Aussichtsreich erscheinen Versuche, durch Jodmangel oder Mangel bzw. Überzufuhr von Schwermetallsalzen die Ausbildung

¹ In ähnlicher Weise können Vitamine dem Neugeborenen mitgegeben werden.

z. B. der Schilddrüse zu beeinflussen, indem man mehrere Generationen einseitig ernährt. In allen Fällen haben wir die Vitamine und auch die übrigen Ernährungsfaktoren als die primären Stoffe zu betrachten, die Hormone aber als die späteren. Diese phylogenetische sichere Tatsache rechtfertigt es, wenn die Vitamine hier der weiteren Einteilung zugrunde gelegt werden.

Mit dieser Auffassung stimmt überein, wenn FALTA (S. 80) angibt, daß den Blutdrüsen keine nennenswerte Rolle bei der Ätiologie der Avitaminosen zukomme, daß sie dagegen die normale Wirkung der Vitamine beeinflussen. Die verschiedenen Formen der Wachstumsstörungen werden zwar unspezifisch bedingt durch die produzierenden Vitamine, aber sie wirken völlig nach der Größe, Ausbildung und Funktion der Drüsen und ihrer Korrelation. So führt z. B. Verlust der Keimdrüsen im jugendlichen Alter zu Hochwuchs; Verlust oder Hypofunktion der Thyreoidea zu Zwergwuchs; desgleichen Ausfall der Hypophyse und Überfunktion der Keimdrüsen (FALTA, S. 63/64).

Wichtig ist, daß pathologische Störungen endokriner Natur bei der Mutter nicht notwendigerweise von entsprechenden Veränderungen des Fetus gefolgt sein müssen; Akromegalie bei der Mutter führt z. B. nicht zu akromegalen Zeichen beim Fetus. Adrenalininjektion beeinflusst die kindlichen Herzöne nicht. Osteomalacie der Mutter ergibt trotzdem normales Skelet beim Fetus.

Hier scheinen die Dinge so zu liegen, daß der *Fetus für einseitige Überzufuhr in Inkreten weitgehend unabhängig ist, während er eine höhere Empfindlichkeit für Nahrungsmangel aufweist*. Es ist eine allgemeine Erfahrung bei experimentellen Mangelkrankheiten, daß Vitaminreichtum der Mutter die Neugeborenen wesentlich länger vor dem Auftreten von Mangelsymptomen schützt als Vitaminarmut.

3. Verschiedenheit der Mangelkrankheiten und der hormonalen Störungen.

Bei der engen chemischen Verwandtschaft einiger Vitamine und Hormone ist es besonders bemerkenswert, daß der Ausfall zu ungemein verschiedenartigen Krankheitsbildern führt. In dieser Tatsache liegt der biologisch bedeutendste Unterschied, der durch eine chemische Verwandtschaft nur kompliziert wird. Aus meinen eigenen Versuchen hat sich nun ergeben, daß die Ätiologie der Mangelkrankheiten stets eine vielfache ist, und daß unspezifischer Mangel die Grundlage dafür bildet, daß Zufuhr verschiedener bekannter Stoffe eine spezifische Symptomatik bewirkt. Daher ist Vitaminmangel nicht mit dem entsprechenden Hormonmangel zu vergleichen; denn bei Hormonausfall ist es durchaus nicht notwendig, daß die gleiche einseitige Nahrungszufuhr erfolgt, vielmehr ist meist die Nahrungszufuhr allseitig. Wenn dagegen Ausfall oder Überzufuhr von Hormonen stattfindet, dann kann anscheinend eine darauf aufgesetzte Mangelernährung zu ganz anderen Symptomen führen. Vielleicht gehört in dies Gebiet der Basedow, die perniziöse Anämie? Experimentell ist es wenigstens bei unverletztem endokrinem System noch nie gelungen, diese Krankheitskomplexe in allen Symptomen nachzumachen. Einzelne, besonders hervorstechende Symptome konnten gelegentlich hervorgerufen werden. Ebenso ist eine weitere Möglichkeit des Unterschiedes der verschiedene Resorptionsweg: bei den Vitaminen enteral, bei den Hormonen intravenös.

Unter diesen Umständen wird der teilweise geführte Nachweis einer chemischen Verwandtschaft zwischen einzelnen Vitaminen und Hormonen noch problemreicher. Hier tritt dann die Krankheitsforschung neben die chemische Forschung.

II. Hunger und innere Sekretion.

Die wirkliche Bedeutung einseitigen Vitaminmangels, oder richtiger einseitiger Vitaminanwesenheit auf Blutdrüsenveränderungen läßt sich nur aus einem Vergleich zwischen der Norm einerseits und der Wirkung allgemeinen Hungers andererseits erschließen.

Kurzfristiger Hunger, der in 1–2 Wochen zum Tode der Versuchstiere führt, ist notwendigerweise mit der Wirkung der meist langfristig verlaufenden einseitigen Vitaminschäden kaum zu vergleichen. Denn die Zeit, die den Drüsen zur Rückbildung zur Verfügung steht, ist viel zu kurz. Wenn z. B. eine Taube in etwa 2 Wochen bei einfacher Wasserdarreichung stirbt, während sie die Beriberi in 3–5 Wochen entwickelt, bei geeigneter Versuchstechnik, so sind das zwei verschiedene Dinge. Infolgedessen ist es experimentell kaum möglich, eine einwandfreie Vergleichsbasis zu finden. Man muß sich also eigentlich an eine *Unterernährung* halten, die aber in sich qualitätsausreichend zusammengesetzt ist. Und hier wiederum fehlen ausreichende Versuchsreihen.

MORGULIS, dessen ausgezeichnete Monographie: Hunger und Unterernährung ich die folgenden Ausführungen entnehme, hat aus diesen Erwägungen den physiologischen Hunger in den Vordergrund der Betrachtungen gestellt, wie er z. B. im Winterschlaf vorliegt, oder wie er bei einzelnen Tierarten in den Zeiten der Geschlechtsreife beobachtet wird. Er führt z. B. an besonderen Fällen an: Der männliche Seehund Alaskas nimmt 3 Monate lang, während der ganzen Brunstperiode, weder Speise noch Nahrung zu sich, obwohl ihm dauernd Nahrung im Überschuß zur Verfügung steht. Sexuelle Überaktivität trotz voller Unterernährung liegt also vor. Ebenso hungert der Lachs, wenn er sich auf seinen monatelangen Reisen zu den Flußquellen befindet, wo seine Leichplätze sind. MORGULIS vergleicht diese Zustände mit dem Appetitverlust von Kindern in der Pubertätszeit, der zu langdauernden Unterernährungen führen kann (M 6).

Der **physiologische Hunger im Winterschlaf** ist bisher für die Vitaminforschung noch nicht benutzt worden, obwohl er vielleicht bei Benutzung der reinen Vitamine die einwandfreiesten und sichersten Ergebnisse liefern könnte. Denn hier kann jede Zufuhr von etwa noch wirksamen calorieliefernden Substanzen unterbunden werden. NITSCHKE hat durch Injektion einer aus lymphatischem Gewebe stammenden Substanz ein dem Winterschlaf ähnliches Bild erzeugt (s. auch unter „Rachitis“).

Beim Winterschlaf kommt es zu einer alle Organe betreffenden Gewichtsabnahme. VALENTIN (M 22) bestimmte die Gewichtsabnahme der einzelnen Organe. Prozentual fand sich z. B. beim *Nebennierenapparat* nach 44 Tagen Winterschlaf eine Abnahme um 39,13%, nach 163 Tagen um 45%. Sie steht damit nach 44 Tagen an der Spitze der prozentualen Gewichtsabnahme aller Organe. *Wachstum* und *Gewebsneubildung* hören während der Winterstarre vollkommen auf, d. h. die anregenden Wirkungen seitens des Hypophysenvorderlappens (eosinophile Zellen) sind beseitigt. Weder Haare, noch Klauen, noch Zähne wachsen, eine interessante Tatsache, da sie doch selbst bei der Leiche noch kurze Zeit Wachstum zeigen. Verletzungen der Haut heilen nicht per granulationem. „Wird in die Haut eines Murmeltieres während des Schlafes eine Incision gemacht, so tritt ein leichtes Bluten ein, wenn die größeren Gefäße getroffen sind. Die Wundränder trocknen ein, ohne daß eine Eiterung eintritt. Schließlich findet man nur eine Narbe an der verwundeten Stelle“ (VALENTIN [M 54]). Ebenso zeigen Operationen an Nerven und Knochen, daß die Trägheit

des Stoffwechsels eine Gewebsneubildung nicht möglich macht. MORGULIS nimmt an, daß dies Darniederliegen mehr durch das Sinken der Körpertemperatur als durch den protrahierten Hunger bedingt sein soll. Um das zu entscheiden, müßte man die Veränderung an eingefrorenen Fischen studieren.

Hier sollen von den Folgezuständen lediglich die Veränderungen der Blutdrüsen behandelt werden. PEISER (M 60) fand bei der Schilddrüse im Winterschlaf von Fledermäusen und Igel die Follikel im Wachsen und winterschlafhaltenden Zustand gleich groß. Doch waren die Follikelzellen außerordentlich klein, das Protoplasma verdünnt und die Zellgrenzen undeutlich. Die Zellkerne sind im allgemeinen im Verhältnis zu der Zelle groß. Die intrafollikuläre Kolloidsubstanz ist sehr zusammengeschrumpft. MANN (M 61) fand bei Spermophilus keine Unterschiede zwischen der Schilddrüse beim wachen und schlafenden Tier. Thyroxinmengen wurden nicht bestimmt.

GEMELLI (M 61) fand in der Hypophyse von schlafenden Murmeltieren die chromophoben Zellen an Zahl und Form, an Größe und Affinität gegenüber Farbstoffen unverändert. Die cyanophilen Zellen dagegen nehmen an Zahl ab, während die Übergangszellen an Zahl zunehmen. CUSHING (M 62) zieht eine Parallele zwischen dem Syndrom des Hypopituitarismus und dem Winterschlaf. In beiden Fällen komme es zu Schlafsucht mit subnormaler Temperatur, mit langsamem Puls und verzögerter Gewebsoxydation (MORGULIS, S. 60/62). Eine Hypoplasie der männlichen Keimdrüsen soll eintreten (s. auch NITSCHKE).

MANN (M 62) hat „die jahreszeitlichen Veränderungen der feineren Struktur der Keimdrüsen, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen, der Thymus, der LANGERHANSschen Inseln, der Hypophyse und der Nebennieren studiert. Während er in einigen dieser Organe während des Winterschlafs keine Veränderungen feststellen konnte, so fand er bei anderen mehr oder weniger bedeutungsvolle Veränderungen in dem Färbungsvermögen oder der Zellordnung. Die Exstirpation jener Drüsen, die jahreszeitliche Veränderungen zeigten, wirkte aber in keiner Weise auf den normalen Verlauf der Winterschlafes“. Bestimmungen über den Gehalt an wirksamen Hormonen liegen nicht vor.

Wirkung absoluten, experimentellen Hungers. Die Organe nehmen in verschiedenem Verhältnis zum Gesamtgewicht ab. So kann es zu einer relativen Gewichtszunahme kommen. Aus Tabelle 3 von MORGULIS entnehme ich z. B. (M 83):

Anteil der Organe bei normalen und hungernden Ratten am Gesamtkörpergewicht in Prozenten:

	Normal	Akuter Hunger	Chronische Unterernährung
Nebennieren	0,017	0,022	0,026
Hoden	0,900	1,060	1,010

Solche relative Zunahme kann durchaus auf stärkeren Wasserverlust zurückzuführen sein; andererseits bleiben lebenswichtige Organe meist länger auf Kosten der weniger wichtigen erhalten. So erfolgt z. B. beim Lachs die Ausbildung der Sexualorgane während der Hungerperiode auf Kosten von Muskulatur und Fett. VINCENT und HOLLENBERG fanden bei zwei Ratten, die 10—12 Tage gehungert hatten, die Nebennieren zu 0,057 und 0,060% am Körpergewicht beteiligt (MORGULIS, S. 83).

Die einzelnen Drüsen zeigen folgende Veränderungen (MORGULIS, S. 190 f.):

Schilddrüse. Bald nach Hungerbeginn wird Kolloidsubstanz nicht mehr ins Blut ausgeschieden, sondern dehnt örtlich die Follikel aus (MISSIROLI). Epithel ist niedrig infolge herabgesetzter Tätigkeit. Nach Wiederfütterung schnelle Ausscheidung des Kolloids. JACKSON fand bei der Rattenschilddrüse zunächst einfache Atrophie mehr des Protoplasmas als des Kernes, sodann Degenerationserscheinungen: Desquamieren der Follikel epithelien. Das Cytoplasma wird nach anfänglicher Vakuolenbildung mehr homogen. Nichts aber findet sich, das nur bei Hunger aufträte.

Nebenschilddrüsen. PEPERE berichtet Atrophie des Parenchyms mit Cytoplasmaschwund und Vakuolenbildung (bei Hund und Mensch). Der Zellkern wird hyperchromatisch, d. h. er färbt sich intensiver. JACKSON fand bei Ratten nur in vorgeschrittenen Stadien Kernzerfall.

Thymus. Nach FRIEDLEBEN nimmt sie stärker ab als alle anderen Drüsen. HAMMAR fand bei hungernden Fröschen und Kaninchen Lymphocytenverlust, Verminderung von Kernteilungen und volles Verschwinden der HASSALSchen Körperchen. JONSON betont schnelle Reparation bei neuer Nahrungszufuhr (M 191).

Hypophyse. Die Färbbarkeit nimmt ab, Vakuolenbildung tritt ein (GUERRINI; JACKSON bei Ratten desgl.). Letzterer stellt immer, wenn es zu ausgesprochen degenerativen Veränderungen kam, eine erhöhte Acidität fest. In der Pars anterior wechseln normale und abnorme Teile (M 191).

Nebennieren. Das Parenchym ist teilweise völlig zerfallen. In Markzellen findet man Vakuolen. VENULET und DIMITROWSKI geben an, daß die Chromatinsubstanz während des Hungerns verschwinde; Adrenalinzufuhr verlängere das Leben (M 192).

Keimdrüsen. Experimentelle Unterernährung führt zu Schädigungen mit Follikelatrophie, Hypotrophien der Ovarien; MORGULIS weist an anderer Stelle auf die Verzögerung der Menses bei den deutschen Mädchen während der Kriegszeit hin. Die Hoden seien verhältnismäßig widerstandsfähiger. Die Spermabildung hört aber doch auf (LOISEL); (s. auch weiter unten Versuche von UGRIMOW [M 104]).

Folgezustände des Hungers für den Stoffwechsel. In einer noch ungeklärten Weise ist der Stoffwechsel beim Winterschlaf chemisch verändert. Während der respiratorische Quotient bei der Oxydation der physiologisch wichtigen Stoffe (Fette, Kohlehydrate, Eiweiß) zwischen 0,7 und 1,0 liegt, zeigt er Werte zwischen 0,2 und 0,3 (PEMBREY [M 32]), wohl als Ausdruck einer Umwandlung von Fett in Kohlehydrate.

Dieser Annahme entspricht, daß nach THIERFELDER auch im Hunger noch synthetische Prozesse stattfinden; Glukuronsäure und Glykogen würden noch synthetisiert (M 107). Langdauernder Hunger führt zur Schwächung des Inselapparates: HOFMEISTER (M 171) fand nach Verabreichung von Stärkepulver bei hungernden Hunden eine Glykosurie (*Hungerdiabetes*). Nach LEE, SCOTT und MORGULIS (M 100) zeigt der Blutzucker bei hungernden Katzen ständig übernormale Werte. Die Kurve erreicht ein Maximum (0,133%), wenn der Gewichtsverlust 5—10% beträgt, d. h. nach 48—72 Stunden Hunger. Dann sinkt die Kurve schnell, und steigt bei 20—25% Verlust zu einem zweiten kleinen Gipfel. Auch bei 40% Verlust ist der Blutzucker immer noch 0,085% gegen 0,069% der normalen Katzen. MORGULIS und EDWARDS haben (M 100) Blutzuckererhöhung auch bei Hunden mit 40% Gewichtsverlust gefunden. Bei Arthropoden fand dagegen MORGULIS, daß bei ihnen im Hunger der Blutzucker auf Null sinkt (M 101). Diese Divergenz scheint mit der Entwicklung des Nebennierenmarks einerseits, des Inselorgans andererseits bei den höheren Tieren zusammenzuhängen.

PUGLIESE (M 106) hat normalen und hungernden Hunden eine kleine Menge Phenol verabreicht und den Grad der Oxydation studiert. Er fand, daß bei dem gut gefütterten Hund 32—35,6% des Phenols oxydiert und 64,5—68,1% durch den Harn als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden. Im Hunger schieden dieselben Hunde dagegen 82—85,3% des Phenols im Urin aus, während nur 14,7—18% der verabreichten Menge oxydiert wurden.

Eigene Versuche an Hungertauben, die in Vergleich zu Normal- und Beriberitauben mit reduzierbaren Vitalfarbstoffen (*alkalisches*, nicht gewöhnliches Methylenblau!) gefärbt waren, ergaben einen grundlegenden Unterschied zwischen Hunger und Beriberi. Trotz der bei allen Tieren tiefen Körpertemperaturen zeigten die *Beriberitiere ein Positiverwerden der Redox-Potentiale*, die *Hungertiere dagegen im letzten Stadium ein deutliches Negativerwerden*. Die gleiche Farbstoffmenge wurde z. B. bei Hunger in 6—7 Minuten, bei der Norm in etwa 1 Stunde völlig, bei Beriberi in 24 Stunden noch nicht völlig reduziert. Da die phenolischen, reduzierbaren Körper sich im Bereich

der negativen Redoxskala befinden, dürfte hier ein Zusammenhang mit den Befunden von PUGLIESE bestehen.

Der Blutdruck sinkt bei Hunger, was bezüglich der Theorie McCARRISONS über Ödementstehung (1920) wesentlich ist.

Die Ausscheidung des Calciums nimmt beim Kaninchen im Hunger zuerst ab, vom 4. Tag bis zum Tode von Tag zu Tag zu (MORGULIS, S. 145). Die Magnesiumausscheidung nimmt von Anfang bis zum Ende ab (s. Verhalten bei Skorbut, Rachitis usw.).

Hunger muß nicht immer schädlich sein. Fasten kann vielmehr therapeutisch benutzt werden. GUELPA (M 8) erkannte z. B. die Bedeutung der Unterernährung bei der Diabetesbehandlung. Im Übermaß ist Hunger dagegen immer schädlich, namentlich für fastende Kinder, wenn nicht nur Fleisch, sondern auch Eier und Milch verboten werden.

Am schlimmsten wirkt sich Hunger wohl bei der Nachkommenschaft aus, die in Hungerzuständen erzeugt ist: UGRUMOW (M 104) untersuchte die Nachkommenschaft von einem Kaninchenpaar, die einmal von dem normal ernährten, sodann von dem unterernährten Männchen gezeugt worden war. Hatte das Männchen nur 12% seines Gewichts verloren, so zeigte die Nachkommenschaft bereits verringerte Vitalität und starb oft bald nach der Geburt. Ist die Erschöpfung weiter getrieben, so werden die Jungen fast ausnahmslos totgeboren. Die Trockensubstanz enthält weniger Stickstoff, Calcium, NaCl und Kalium als normale Junge. Die Fettmenge ist größer. Wenn UGRUMOW diesen erhöhten Fettansatz als Folge geringerer Lebenstätigkeit auffaßt, dürfte er Recht haben; in der paradoxen Fettsucht bei Carcinomkranken (MATHIAS) haben wir ähnliche Fälle vorliegen. Nach RUDOLSKI (M 104) zeigen auch junge Tiere von unterernährten Müttern Zustände von Unterernährung (s. oben).

Einwirkung reiner Hormone und Vitamine bei Hunger. Versuche zu diesen Gebieten fehlen, soweit ich finden konnte, völlig. Ich habe in einer Versuchsreihe von 25 Ratten, die lediglich Wasser bekamen, einzelne Vitamine zugegeben. Im Gewichtsverlust und nach Lebensdauer zeigten sich mit den damals noch unreinen Stoffe (1928) keine erkennbaren Unterschiede. Gleichwohl müßten diese Versuche mit größeren Mengen reiner Substanzen wiederholt werden. Wahrscheinlich kommt es hier völlig auf die Vordiaten an, und damit auf die Reserven. Manche Vitamine können bei Ratten 3—4 Wochen reichen. Hier hat die Zugabe der physiologischen Menge von Vitaminen dann keine Aussicht etwas zu zeigen; nur werden sich die typischen Hungerfolgen schneller abspielen.

Hier wird noch der prinzipielle Unterschied zwischen Hunger und Vitaminmangel zu studieren sein: Geben wir lediglich Vitamine, so ist damit der Verlauf der Stoffwechselprozesse bis zum Erschöpfen der Caloriereserven ermöglicht. Geben wir aber nur Calorienträger, so werden die Vitaminreserven schneller oder langsamer verschwinden. Erst, wenn wir nur einige der Vitamine bestehen lassen, so kommt es zum einseitigen Mangel und einseitiger Wirkung der verabfolgten und dadurch zu spezifischen Störungen.

Zusammenfassung zu diesem Teil.

Beim Hunger sind nach diesen Befunden drei für das Leben wesentliche Komplexe aufgehoben: 1. Die Funktion des Mesenchyms (A-Komplex), weil keine Eiterbildung stattfindet (Tuberkelbacillen bleiben während des Winter-

schlafes ohne Wirkung auf die Tiere; erst alsbald nach dem Erwachen vermehren sie sich und der Tod tritt dann bald ein)¹. 2. Ferner finden wir ein Aufhören sämtlicher produktiver Prozesse (Wachstumsstillstand, kein Zellersatz usw.). 3. Eine Schädigung der Stoffwechselintensität (in meinen Versuchen mit besonders negativen Redox-Potentialen).

So gering auch der Verbrauch sein mag, so müssen infolge des Ausbleibens des Zellersatzes doch Atrophien eintreten, die nun gleichzeitig die Grundlage der Veränderungen bei den aplastischen Mangelkrankheiten darstellen.

Nur, wo Abweichungen von diesen Hungerfolgen eindeutig bewiesen sind, werden wir von spezifischen Vitaminmangelfolgen sprechen dürfen.

III. Einseitiger Hunger, Vitaminmangel und Hormone.

A. Die aplastisch-konsumptiven Mangelkrankheiten.

Es ist im Anfang ausgeführt worden, daß die Krankheiten Skorbut, Beriberi, Ödemkrankheit, Pellagra, wahrscheinlich auch Sprue eine gemeinsame unspezifische Ätiologie haben; diese besteht darin, daß die Fähigkeit zur Regeneration aufgehoben ist, während der Verbrauch in unverändertem Tempo oder beschleunigt oder gehemmt, weiter geht. Aus diesen Verhältnissen habe ich geschlossen, daß also eine relative Überalterung des Gewebes eintreten muß. Mit dieser Folgerung stimmt die Angabe WILTONS völlig überein, daß *beim Vitamin C-Mangel in den Zähnen Veränderungen auftreten, die mit denen bei Senilität übereinstimmen*. Wichtig ist seine Angabe, daß Vitamin A und D-Mangel sich vorzugsweise an Kernen, Mangel an C dagegen am Protoplasma ausdrücke.

Die Beurteilung der Skorbutliteratur wird durch eine Tatsache ungemein erschwert: die MOELLER-BARLOWSche Krankheit, die auf Grund der Ergebnisse des experimentellen Skorbutus am Meerschweinchen für identisch mit dem Skorbut des Erwachsenen angesehen wird, ist dies in Wirklichkeit nicht. Legt man die Ausbildung der krankhaften morphologischen Veränderungen am Knorpel und Knochen der Beurteilung zugrunde, so erkennt man, daß sich bei reinem Skorbut der zur Atrophie führende Prozeß ohne eine Spur von echtem Neubau im Knorpel oder Knochen vollzieht; bei der MOELLER-BARLOWSchen Krankheit hingegen finden sich zahlreiche Spuren von Neubau, wie z. B. die Bildung des fibroiden Marks, das niemals bei normalem Knochenmark als Residuum vorkommen kann, sondern stets neugebildet sein muß. Andererseits erkennt man, daß die vasculäre und celluläre Resorption bei reinem Skorbut unverändert wie in der Norm verläuft, während bei MOELLER-BARLOW dieser Prozeß sehr unregelmäßig verläuft. Wenn also SCHMORL früher für den Komplex „Skorbut“ am Knochen die Definition aufgestellt hat, daß er durch aufgehobene Apposition bei unverändert weitergehender Resorption gekennzeichnet sei, so stimmt diese Definition für den MOELLER-BARLOW nicht. *Hier ist vielmehr die Apposition vorhanden, aber abnorm, und die Resorption ist unregelmäßig geschwächt*. Demgemäß gehört die MOELLER-BARLOWSche Krankheit nicht zu den aplastischen, sondern zu den paraplastischen Syndromen. Wenn SIMOLA aus dem Institut von H. v. EULER diese Definition des Skorbutus bei Ratten angegriffen hat, so ist das auf eine ungenügende Kenntnis dieser morphologischen Verhältnisse zurückzuführen und nicht gerechtfertigt. Da es mir inzwischen außer-

¹ Hier sei auf die Angabe von WU LIEN TEH verwiesen (North Manchurian Plague prevention Service; Reports 1927/28, Bd. 6, S. 104): „Susliks which become plague-infected before hibernation continue to sicken in winter and die in the holes“ (GAISKI); also ganz anders wie bei Tuberkulose.

dem gelungen ist (KOLLATH, 11), experimentell am Meerschweinchen auch den Beweis der ätiologischen Verschiedenheit beider Krankheiten zu führen, darf ich wohl die Verschiedenheit beider Krankheiten hier als sicher bewiesen voraussetzen.

Daraus folgt nun, daß *nur histologisch der Unterschied sicher nachgewiesen werden kann*. Wo also diese Untersuchungstechnik nicht benutzt ist, fehlt ein Beweisglied, daß wirklich nur die eine oder die andere Form vorgelegen hat. Mit größter Wahrscheinlichkeit darf angenommen werden, daß jede dieser beiden Formen mit völlig verschiedenen Stoffwechselchemismen verläuft. Wir kennen aber ihre Korrelate noch nicht und sonach befinden wir uns auf sehr unsicherem Boden. Eine gleiche Trennung dürfte sich auch morphologisch nicht nur am Skelet, sondern an den Organen auswirken. Sie ist aber noch nicht erforscht. Ältere Tiere erkranken spontan leichter an MOELLER-BARLOWScher Krankheit bei C-Mangel statt an reinem Skorbut; das ist auf den höheren Grad von Speicherung an produktiven Faktoren zurückzuführen. Deswegen sind ältere Tiere auch für den C-Nachweis geeigneter. Die Tatsache der Misch-Ursachen für die MOELLER-BARLOWSche Krankheit wird dadurch besonders unterstützt.

Wenn also im Folgenden die bisher bekannten Veränderungen der inkretorischen Drüsen angeführt werden, so ist hier noch nirgends zu entscheiden, was dem aplastischen, und was dem paraplastischen Formenkreis bei Meerschweinchen-Versuchen angehören mag, wenn nicht besondere Umstände eine Einordnung erlauben. Der Vergleich mit den Hungerveränderungen einerseits, die sicher als aplastisch anzusehen sind, und den bei allen Krankheiten dieser Gruppe vorkommenden gemeinsamen Symptomen andererseits wird aber eine gewisse Sicherheit des Urteils erlauben. Zunächst sollen deshalb die Veränderungen zusammengefaßt werden, die bisher bei diesen Krankheiten beschrieben worden sind.

1. Experimenteller Skorbut.

Thyreoidea. FUNK und DOUGLAS (B), die als erste die innersekretorischen Drüsen bei den verschiedenen Mangelkrankheiten untersucht haben, geben keine besonderen Befunde an. McCARRISON (1919) fand leichte Gewichtszunahme, vielleicht infolge Blutfülle. KORENCHEVSKY (B) berichtet über Vermehrung und Hypertrophie der „large light cells“, betrachtet das aber nicht als typisch. HARRIS (B 339) und SMITH (1928 [B 339]) fanden Zunahme der Interfollikulärzellen, Abnahme von Kolloid, Zunahme der Zahl der Vakuolen, Zellverlängerung. Das sei von Hunger verschieden (s. o. S. 394). MORELLI und GRONCHI (1927 [B 339]) fanden Hyperplasien und Hypersekretion. Dieselben Autoren, ebenso wie ABDERHALDEN (1922) stellten fest, daß Meerschweinchen nach Thyreoidektomie für Skorbut empfindlicher wurden. Nach BROWNING (S. 339) sind Hämorrhagien in der Thyreoidea selten.

Epithelkörperchen. Nichts bekannt.

Hypophyse. FUNK und DOUGLAS fanden Degenerationszeichen, McCARRISON bezeichnet sie als besonders empfindlich (Gesamthypophyse). SATWORNITZKAJA und SIMNITZKAJA (1928 [B 407]) fanden eine Zunahme der Basophilie und der eosinophilen Zellen. Auch im Hinterlappen finden sich Degenerationszeichen (FUNK und DOUGLAS [F 89]). Nach diesen beiden Autoren zeigen die basophilen Zellen degenerative Veränderungen. Die Befunde widersprechen sich also.

Nebennieren. FUNK berichtet von Atrophie der cellulären Elemente von Cortex und Medulla. Der *Adrenalinegehalt* sei auf die Hälfte *gesunken*, pro Gramm Tier sogar auf $\frac{1}{4}$. Das sei bereits vor dem Auftreten äußerer Kennzeichen des Skorbut aufzufinden. McCARRISON fand erheblich vergrößerte Nebennieren: Normal z. B. 0,467 g, bei Skorbut 0,955 g. Die hämorrhagische Infiltration sei Ursache. LA MER und CAMPBELL bestätigen die Angaben von FUNK (F 117).

Nach MORIKAWA (F 117) gibt es bei Skorbut eine Herabsetzung der Lipide, eine hämorrhagische Infiltration der Rinde und eine Reduktion des Adrenalins. STAMMERS (B 43) berichtet 1926 über Hypertrophie mit vermindertem Adrenalinhalt. Dabei wurden Katzen mit Ödem infolge Mangelernährung untersucht; bei Ratten ließ sich dieser Befund bei Mangel von Vitamin A, B und C nicht bestätigen. RONDONI fand die Nebennieren wenig vergrößert, aber wenig Adrenalin enthaltend. RONDONI und MONTAGNANI (B) fanden Atrophie und Degeneration, desgleichen FUNK und DOUGLAS (S. 433). Auch IWABUCHI (F) bestätigte diese Veränderungen. Er fand außerdem hochgradige Lipoidveränderungen, fast vollständigen Schwund der doppelbrechenden Substanz, ferner der Chromierbarkeit des Marks¹, während die zum Vergleich herangezogenen Nebennieren verhungertes Meerschweinchen den von den meisten Autoren betonten Lipoidgehalt besitzen. HÖJER (B 338) fand keine Bevorzugung der Nebennieren in bezug auf Krankheitsschwere. KELLAWAY (B 269) fand keine Lipoidveränderung bei kurzfristig auftretendem Skorbut. PEIPER fand kurz vor dem Tode die größte Lipoidverarmung, während bei Hunger und Kachexie der Lipoidgehalt ein bedeutender war.

NAGAYAMA und TAGAYA (1929 [B 488]) fanden Lipoidverarmung in Lungen und Testes, gering im Muskel, stark in Nebennieren.

Merkwürdigerweise ist bisher beim Skorbut die Frage der inkretorischen Bedeutung der Nebennierenrinde noch gar nicht besonders untersucht worden.

Inseldrüse. RONDONI und MONTAGNANI (B) berichten über Hypertrophie der LANGERHANSschen Inseln beim Skorbut, worin ein direkter Gegensatz zum Hunger (Verschwinden der Inseln) gesehen werden könnte. FUNK und DOUGLAS beschreiben Degeneration des Pankreas als Hungerfolge (F 117).

Testes. Unspezifische Degeneration (FUNK und DOUGLAS); McCARRISON fand Verschwinden der Spermatogenese und Auftreten von Sterilität. PORTIER und NOVARO (F 89) bestätigen diese Angaben. Meine eigenen Untersuchungen an Rattenskorbut ergaben, daß diese Veränderungen ausgesprochene Folgen des Fehlens der produktiven Faktoren sind, ohne deren Anwesenheit selbst das Antisterilitätsvitamin nicht zu wirken vermag.

Ovarien. Es werden ähnliche regressive Veränderungen wie bei den Testes angegeben.

Blutungen finden sich nach FINDLAY (1921 [F]) bemerkenswert wenig in den Blutdrüsen.

Mit Ausnahme der nicht bestätigten Vergrößerung der LANGERHANSschen Inseln haben wir nirgends eine Veränderung in den Blutdrüsen, die nicht zwanglos als Folge des Fehlens der produzierenden Faktoren gedeutet werden könnte. Lediglich die *Angaben über Vergrößerung der Schilddrüse* fügen sich nicht dieser Annahme. Sie sind aber bei Meerschweinchen gemacht und es ist nicht untersucht, ob man es bei diesen Tieren mit dem reinen aplastischen Skorbut, oder der paraplastischen MOELLER-BARLOW-Form zu tun hatte, was wahrscheinlicher ist. Auch die Lipoidverarmung ist sicher nicht als spezifische anzusehen. Einesteils findet man sie in ausgesprochenerer Weise auch bei Beriberi, andererseits könnte sie als Folge der Altersverschiebung der Zellen angesehen werden. Das Fehlen von Untersuchungen über die Anwesenheit spezifischer Rindenhormone macht sich hier besonders störend bemerkbar.

Wirkung der Drüsenatrophie auf andere Organe. Man könnte daran denken, daß morphologisch zwar keine Veränderungen zu sehen sind, daß sich aber funktionell spezifische Veränderungen erkennen lassen würden. Da nun die

¹ Ähnlich wie bei Diphtherie-Toxin-Schädigung!

typischen Skorbutveränderungen am Skeletsystem zu erkennen sind und die Blutdrüsen zum Teil auf die Skeletentwicklung wirken, ist es wichtig, nach solchen Zusammenhängen zu suchen.

WILTON gibt an, daß die Osteogenesis imperfecta die Folge eines intrauterinen Mangels an Vitamin C sei. Es kann sich hier aber nur um eine *Hypo-*, nicht um eine Avitaminose handeln.

SALTER und AUB (1931) fanden bei C-Mangel keine neue Knochenablagerung, was dem Wesen der pathologischen Prozesse entspricht. Die verzögerte Frakturheilung bei Skorbut gehört hierher. Bei MOELLER-BARLOW kommt es dagegen zur Ausbildung eines knorpeligen Callus (eigene Befunde). Eine positive Ca-Bilanz (HESS) paßt deshalb nur zum MOELLER-BARLOW, nicht zum aplastischen Skorbut (B 325).

Der Kalk-Phosphor-Gehalt des Blutes bei Skorbut-Meerschweinchen ist sehr variabel, aber keineswegs eindeutig (PALLADIN und SSAWRON [B 324] 1924); EDELSTEIN und SCHMAL (1926); SHIPP und ZILVA (1928 [B 507]). Nach dem Bericht des Med. Res. Council. (MRC, S. 196) wird das Sinken des Blutphosphorspiegels als zufällige Variation betrachtet. NAGAYAMA und MUNEHISA (1929) fanden keine Veränderung des Kalks und Phosphors im Serum (MRC).

Auch hier ist eine Klarheit der Befunde nicht zu erwarten, wenn nicht die histologische Kontrolle angestellt ist, welcher Art der entstandene Prozeß gewesen ist.

Wirkung auf den Stoffwechsel. Es könnte nun möglich sein, daß sich nicht morphologisch oder im Mineralhaushalt eine Wirkung der Blutdrüsen äußert, sondern in der *Intensität des Stoffwechsels*. Bekanntlich wirkt das Thyroxin beschleunigend, und wenn wir eine Hypotrophie haben, der allerdings die Angabe einer Hypertrophie (MORELLI und GRONCHI [B 338]) entgegensteht, so müßte sich das irgendwie ausdrücken.

Nun wissen wir aber bisher nicht, wie das Vitamin C in physiologischer Weise wirkt, außer seiner Wirkung auf die Aktivität der Zellen (BROWNING, S. 430). Auch ist noch nicht entschieden, ob es chemisch einheitlich ist, oder aus einem thermolabilen Faktor und einem stark reduzierenden Faktor besteht. Bei der üblichen Skorbutdiät der Meerschweinchen, bei der die MOELLER-BARLOWSche Krankheit entsteht, wird immer nur ein Teil der Ursachen des Gesamtkomplexes untersucht. Deshalb ergeben diese Versuche keinen endgültigen Beweis. Jedenfalls ist der *Rattenskorbut* etwas völlig anderes, da bei ihm die produktiven Faktoren, die in Heu und sterilem Hafer (Meerschweinchenskorbutdiät) enthalten sind, nicht verabfolgt werden.

Gemeinsam mit KÜHNAU habe ich die als Antiskorbutvitamin von v. SZENT-GYÖRGYI angegebene Hexuronsäure aus Nebennieren hergestellt und an *Ratten* verfüttert. Nirgends ließ sich bei Fehlen der produktiven Faktoren eine Heilwirkung feststellen. Auch der reduzierende Körper von TILLMANS und P. HIRSCH aus Hagebutten wirkte nicht. Eher konnte man von einer Lebensverkürzung reden.

Die aktivierende Wirkung des Vitamins C hängt mit seinem stark negativen Redox-Potential und seiner stark reduzierenden Fähigkeit zusammen (TILLMANS und P. HIRSCH titrieren es mit einem Redox-Indicator). Damit ist der alte Nachweis einer gesteigerten Geweboxydation bei C-reicher Nahrung zu erklären (FREUDENBERG und GYÖRGY, 190 [B 16]). Die Veränderung ist aber nicht immer von Herabsetzung der Gewebsatmung gefolgt: ABDERHALDEN (1921) fand keinen Unterschied in der CO₂-Produktion. Nach JARUSSOWA (1926 [B 324]) ist der Gaswechsel aber leicht herabgesetzt. RANDOIN und SIMONNET (1927 [B]) fanden Tendenz zum Sinken bei sicherem Skorbut, aber

nicht konstant. Limonensaft beschleunigte die Gewebsatmung des kranken wie des normalen Gewebes.

RANDOIN und MICHAUX (1925) sowie MOURIQUAND und LEULIER (1927 [B 324]) fanden den Kohlehydratstoffwechsel bei Skorbut unverändert, außer einer verminderten Glykogenreserve. PALLADIN (1924 [B]) und ABRAHAM (1928 [B 433]) fanden einen Blutzuckeranstieg nach Verabreichung von Mehl und Glucose zu einem Maximum in 2 Stunden, während nach Abheilen das Maximum in 1 Stunde erreicht war. Hier scheint eine Beziehung zur Hungerhyperglykämie zu bestehen (MORGULIS, S. 100).

Das *Blutungssymptom*, das neben der geschilderten Skeletstörung das spezifische Kardinalsymptom des Skorbutus ist, wenn es auch in Verbindung mit anderen Symptomen ohne Atrophien bei anderen Formen der hämorrhagischen Diathese vorkommt, wird durch keinen dieser Befunde erklärt. Wenn durch verminderten Adrenalinegehalt der Blutdruck sinkt, so fällt ein wesentlicher Grund für die Annahme hin, daß etwa in ähnlicher Weise wie nach der MCCARRISONschen Ödemhypothese die Blutflüssigkeit, das Blut ins Gewebe gedrückt würde. Wahrscheinlicher ist, daß die Lipoidverarmung eine Resistenzherabsetzung der Membranen herbeiführt. Auf diesem Wege scheint es mir verständlich, wenn ich in meinen Versuchen durch Zugabe von an sich lebenswichtigen, *ungesättigten Fettsäuren und deren Seifen*, die die Permeabilität erhöhen, die Blutungen hervorrufen und mindestens erheblich verstärken konnte. Danach scheint es, als ob auch eine intermediär entstehende, wie die Seifen wirkende Substanz infolge der Resistenzherabsetzung eine Giftwirkung ausübt. So ließe sich der Befund von MURRI erklären, daß Venenblut von Skorbutkranken, subcutan Kaninchen einverleibt, bei diesen Fieber und hämorrhagische Flecken an Ohren, Dura Mater, Pleura und Peritoneum, Leber und Milz hervorbringt, was von CANTÙ bestätigt wurde (B 393). Nach RANDOIN und MICHAUX (B) nehmen in der Leber die Fettsäuren mit Ausbildung des Skorbutus zu, so daß der lipolytische Koeffizient Cholesterin : Fettsäuren (in %) sinkt. In der Milz sinkt im vorgerückten Stadium der Cholesteringehalt und Fettsäuregehalt auf niedrigeren Spiegel unter Absinken des lipolytischen Koeffizienten. Es wird der weiteren Untersuchung bedürfen, ob auf diese chemischen Veränderungen der Befund von KOLLATH und LEICHTENTRITT (1925) zurückzuführen ist, daß im Serum von skorbutkranken Meerschweinchen und Kindern eine bisher unbekannte Substanz entsteht, die im Brutschrank innerhalb von zwei Stunden die wachstumsfördernden Eigenschaften der V-Substanz für Influenzabacillen zerstört. Hier würden oxydativ-reduktive Prozesse hineinspielen und die verschiedenen Erscheinungsformen verbinden. Damit ist eine Erwähnung des Eisenstoffwechsels und seiner katalytischen Wirkung bei Skorbut gerechtfertigt. MOURIQUAND und LEULIER (1927 [B 325]) fanden Abnahme des Eisens im Blut, parallel der Entstehung einer aplastischen Anämie. Die Eisenmenge sinkt auf die Hälfte der Norm und steigt bei Limonensaftzugabe schnell an. RANDOIN und MICHAUX (1927 [B 325]) fanden Fe in der Leber besonders herabgesetzt, in der Milz nicht, wenig im Blut. Sie schoben die Fe-Erschöpfung auf den C-Mangel. Untersuchungen über den Kupferstoffwechsel habe ich nicht erwähnt gefunden (s. aber Wirkung des E-Mangels, S. 428).

Zusammenfassung. Alles, was sich hier über den Einfluß der skorbutischen Störung auf die Blutdrüsen sagen läßt, sowohl ihre Form wie über den von ihnen beherrschten Stoffwechsel, kann als *unspezifische Hungerfolge* erklärt werden. Ganz allgemein ist eine gewisse *Schwäche des Stoffwechsels* erkennbar,

die vielleicht mittelbar auf das Versagen der Thyreoidea zurückzuführen ist, bei der wir aber auch ebensogut ein Versagen der Hypophyse, wie der Nebennierenrinde annehmen können. Eine zweifellos spezifische Störung für Skorbut findet sich nirgends; und so gewinnt die Anschauung an Wahrscheinlichkeit, daß es sich beim reinen Skorbut um eine *ganz allgemeine Vitaminarmut handelt, in der das Hervortreten der einseitigen Anwesenheit eines spezifisch wirkenden Faktors noch fehlt*, wenn man von dem Hervorrufen von Blutungen absieht. Das wird nun anders, wenn wir das Vitamin B₂ oder B₁ in wirksamer Form zulegen.

2. Experimentelle Beriberi.

Man darf heute als sicher annehmen, daß *das Entstehen der Beriberi die Anwesenheit des Vitamins B₂ oder ähnlich wirkender Stoffe* (reversibler Redox-Systeme) *neben dem Mangel des Vitamins B₁ zur Voraussetzung hat* (GOLDBERGER, CHICK und Mitarbeiter [B]). Bei einer besonderen Diätkombination, ausgehend von den Versuchen von CHICK (Diät X mit Erdnußöl) konnte ich unter Zuhilfenahme von alkalischem Hämatin neben dem Skorbutsyndrom bei Ratten die aufgepfropften Symptome der Rattenberiberi hervorrufen. Dies Hämatin kann auch körpereigen sein, wenn Darmblutungen stattfinden, *es wirkt als reversibles Redox-System* (wahrscheinlich als Hämatin/Hämochromogen) *im Darminnern*. Die späteren Befunde von O. WARBURG, sowie BIERICH bestätigten diese Auslegung. Welcher Art die chemischen Änderungen sind, ist damit noch nicht entschieden worden. Ich nehme an, daß ein Fermentschutz durch die eintretenden anaeroben Verhältnisse bewirkt wird. Eine gleichzeitige Aktivierung der Pankreasdiastase, wie COSACK sie bei Untersuchung meiner Substanzen fand, kann nicht die Wirkung sein, da die Aktivierung auch durch Stoffe ausgeübt wurde, die nicht die Umänderung des Krankheitsbildes bewirkten. Diese Aktivierung der Diastase konnte in dem Laboratorium von PRINGSHEIM nicht bestätigt werden. Eine Entscheidung darüber steht infolge der verschiedenen benutzten Techniken noch aus.

Bisher wurden die *Folgen der Ernährungsstörung bei Beriberi* ausschließlich als Folgen des B₁-Mangels gedeutet. Das ist nun nicht mehr möglich. Denn trotz B₁-Mangel kommt es nicht zu Beriberi, wenn der erwähnte B₂-Faktor fehlt, der nach GOLDBERGER (B) mit dem Pellagra-preventive-Faktor (P.P.-Faktor) identisch ist. *Infolgedessen können etwaige Folgen nur auf isolierte B₂-Wirkung bei gleichzeitigem B₁-Mangel zurückgeführt werden, womit die Deutung der erhaltenen Befunde eine völlig andere und neuartige wird*. Denn nun kann sich offenbar der B₁-Mangel erst spezifisch auswirken. Unentschieden bleibt, ob die Symptome nun aktiv durch zuviel B₂ hervorgebracht werden, oder ob es sich um eine reaktive zu starke B₂-Wirkung infolge eines Fortfalls einer hemmenden B₁-Wirkung handelt.

Die unspezifische Grundlage der Beriberi ist die aplastische-konsumptive, zu der die Anwesenheit von ungesättigten Fettsäuren gehört. Auf diesem Boden können durch Zugabe von Kochsalz Ödeme entstehen und durch Zugabe von Hämatin-Erdnußöl: Beriberi. Bei B₁-Zugabe entwickelt sich die unspezifische Grundlage für die Entstehung der *Rattenpellagra*. Diese, auf der aplastischen Grundlage aufgepfropften Krankheitssyndrome sind also biologisch eng miteinander verbunden, was noch dadurch unterstrichen wird, daß beide Faktoren gleichzeitig zugelegt, weder die Symptome der Beriberi noch der Pellagra entstehen lassen; es tritt eine unspezifische Atrophie ohne Blutungen ein, solange die produzierenden Faktoren noch fehlen. Wir haben demnach damit zu rechnen, daß der bei der

unspezifischen skorbutischen Grundlage allgemein stattfindende Prozeß der Atrophie nunmehr bei einseitiger B₂- oder B₁-Wirkung einseitig wird, und daß beide Krankheiten sich wie Positiv und Negativ ergänzen.

Nach SIMONNET (1932), dessen Darstellung ich hier zum Teil folge, verhalten sich die Drüsen folgendermaßen:

Thyreoidea. DOUGLAS fand Tendenz zu Kolloidschwund, erhebliche individuelle Schwankungen. McCARRISON (M 437): Größe und Gewicht verringern sich. TSUKI (B 44) schiebt Beriberi auf Hypofunktion der Schilddrüse, die allerdings histologisch kaum von der Norm zu unterscheiden sei und eines der zuletzt atrophierenden Organe sei. Eine gering gesteigerte Blutfülle und Nekrobiose in wenigen, sezernierenden Zellen werden erwähnt (DRUMMOND, 1918; FINDLAY, 1921; SIMONNET, 1921; SOUBA, 1923 [B 269]). GROSS fand bei Ratten größere Häufigkeit der interalveolären Epitheloidzellen und Steigerung der Sekretion. Ebenso SATWORNITZKAJA und SIMNITZKI (B 270) im ersten Mangelstadium. Im späteren fanden sie Platzen der Follikel, die Kolloid in Lymph- und Blutgefäße fließen lassen. Im letzten Stadium geringe Abnahme der Intensität bei Ratten, nicht bei Tauben. VERZÁR und VASARHELY (1924 [B]) erklären das Sinken des Stoffwechsels mit Verminderung der Thyroxinsekretion. Extrakte aus Thyreoidea von Beriberi-Tauben vermehren nicht den Stoffwechsel des Muskels, was Extrakte aus normalen Tauben aber tun. PIGHINI (1927 [B 231]): Thyreoideapulpa von Beriberi-Tauben ist ohne Einfluß auf Metamorphose der Kaulquappen, während die normale eine Beschleunigung herbeiführt (s. GUDERNATSCH [Th 6]). Die Thyreoidea verliert also die normalen anregenden Eigenschaften. Dies Sinken der Thyreoideaproduktion scheint eine Art Schutz darzustellen. So wäre der sonst schwer verständliche Befund von VERZÁR und seiner Schule zu erklären, daß die B₁-frei ernährten Tiere eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Thyroxin haben, während umgekehrt durch B₁-Zugabe die Empfindlichkeit gegen Thyroxin bei normalen Tieren vermindert werden kann (ABELIN). Andererseits vermag Thyroxin schon in minimalen Mengen Beriberikrämpfe zum Verschwinden zu bringen (ABDERHALDEN), eine Eigenschaft, die es allerdings mit zahlreichen anderen Stoffen, z. B. destilliertem Wasser teilt.

Frühzeitig hat man auf die Ähnlichkeit zwischen Hypothyreose und Beriberi hingewiesen: das Sinken des Gaswechsels, die Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung von Nahrungsmitteln, den Temperatursturz, die Appetitlosigkeit, das Aufhören der Peristaltik bei B₁-frei ernährten Tauben und Ratten.

Ein prinzipieller Unterschied in der Atrophie der Schilddrüse gegenüber der unspezifisch aplastischen Wirkung scheint aber nicht vorzuliegen; eher könnte man daran denken, daß sich der *Ausfall des Inkrets wegen der veränderten Nebennierenwirkung* (s. unten) *andersartig und gesteigert bemerkbar macht*. Denn bei Skorbut scheint doch eine gesteigerte Thyroxinempfindlichkeit nicht vorzuliegen. Wir würden also hier auf einen sekundären Mechanismus treffen.

Epithelkörperchen. Keine Veränderungen gefunden (FINDLAY, KOREN-CHEVSKY, McCARRISON [B 270]).

Hypophyse. Sie zeigt, wie die Nebenniere, eine Hypertrophie (Lomba [nach SIMONNET, S. 41]). Nach SATWORNITZKAJA und SIMNITZKI (1928) findet man Vakuolisierung der Zellen, Abnahme der Kolloide, Proteintropfen in basophilen

Zellen, viel weniger markante Schäden bei den eosinophilen Zellen. Die Hypophyse beim Männchen hypertrophiert (McCARRISON [MRC 124]).

Thymus. FUNK fand eine Umfangverminderung, die er als unspezifisch betrachtete. Nach McCARRISON atrophiert die Thymus bei Männchen bis unter 14 mg und unwägbare Spuren. Bei Weibchen verschwindet sie völlig oder bleibt als dünner Strang zurück. Bei Affen wird das bestätigt (FINDLAY, 1921; GROSS, 1923; LOMBA, 1923; KORENCHEVSKY, 1923; WILLIAMS und CROWELL führten 1915 die Rückbildung auf B-Mangel zurück (B 270). ANDREWS (1921), MIURA (1899) wiesen auf die Veränderlichkeit der Thymusatrophie bei kindlicher Beriberi hin. FINDLAY betrachtete die Atrophie als Folge proteinarmer Kost.

Inselorgan. Die Veränderungen bei Beriberi sind weniger markant als bei Hunger (B 270). FUNK und DOUGLAS fanden sie normal (1914), GROSS (1914) und SIMONNET (1921) desgleichen. McCARRISON fand schwachen, aber konstanten Gewichtsverlust, histologisch inkonstante Befunde. Die Inseln waren normal in Form und Struktur. BIERRY und KOLLMAN (B 272) fanden sogar vergrößerte und vermehrte Inseln, einige Male hämorrhagische Infiltration, Nekrose der peripheren Alveolarzellen. Hiermit haben wir vielleicht einen sicheren Hinweis auf einen wesentlichen Angriffspunkt des B₁ gewonnen! Die weiteren Befunde sind unter diesem Gesichtswinkel zu betrachten.

Nebennieren. 1. Mark. McCARRISON beobachtete zuerst eine Hypertrophie der Nebennieren. Die Deutung des Befundes ist stark umstritten, oft bestätigt, oft aber auch als unspezifisch angesehen. MARRISON (B 427) hat 1928 bewiesen, daß nur B₁-Mangel diese Veränderung hervorriefe, was nach den neueren Ergebnissen über die spezifizierende Rolle des B₂ kaum aufrecht zu halten sein wird. McCARRISON hat seine Versuche mit Diäten angestellt, die vom heutigen Standpunkt nicht mehr ausreichen. Nur allgemeine Definitionen sind zu erkennen:

1. Mangel an allen Vitaminen und Eiweiß, reich an Kohlehydraten.
2. Mangel an B und C, reich an Kohlehydraten und Fetten.
3. Mangel an B, reich an Kohlehydraten und Fetten.
4. Mangel an A und B.
5. Mangel an B allein.
6. Mangel an C.

Die Aufteilung des B-Begriffes in mindestens 6 verschiedene physiologisch völlig verschiedenartige Teile macht eine Folgerung aus diesen Versuchen unmöglich. Sie gestattet nicht, die spezifizierende B₂-Wirkung mit in Betracht zu ziehen. Schließlich ist die Nebenniere auch in allen Fällen vergrößert gewesen, nur der Charakter habe sich verändert.

Neben der Vergrößerung fand McCARRISON aber eine *Vermehrung des Adrenalingehalts*: 20 mg gesunde Nebennieren erbrachten beim Schaf Erhebung des Blutdrucks um 21 mm Hg, 50 mg Beriberi-Nebennieren (Tauben) ein Ansteigen um 58 mm Hg (B 269). Eine wirklich wesentliche Verstärkung kann man allerdings hierin wohl kaum sehen, dagegen wird man — in Gegensatz zu Skorbut — das Ausbleiben des Sinkens berücksichtigen dürfen. Aber dieser Befund ist nicht unwidersprochen geblieben: MARRIAN, DRUMMOND und Mitarbeiter (1927) fanden weder Anwachsen des Adrenalingehalts noch Hyperadrenalinämie. KAUFMAN (1923) und BEZNAK (1923) fanden sogar Verminderung des Adrenalingehalts (B 269). CSIK und v. MEBES (1932) fanden wieder erhöhten Gehalt. Handelt es sich vielleicht nur um ein vorübergehendes Syndrom in einem bestimmten Krankheitsstadium? Man sollte die Tauben zu Zeiten des höchsten Blutzuckergehalts töten!

BIERRY, PORTIER und RANDOIN-FOUDARD (1920 [B 267]) betrachten die Nebennieren-Hypertrophie als Kernpunkt der Physio-Pathologie der Beriberi-Polyneuritis.

Eine Erschwerung der Beurteilung tritt nun wieder dadurch ein, daß der Mangel an B₁ nicht nur von einem, sondern von mehreren Krankheitsbildern gefolgt sein kann, die NAYAGO (1923) und OGATA (1924 [B 256]) als Polyneuritis columbarum und als Beriberi unterscheiden. Bei der Polyneuritis sei die Rinde hypertrophiert, Mark und Adrenalingehalt seien normal; bei der Beriberi hingegen sei das Mark hypertrophiert, der Adrenalingehalt erhöht¹. THIERFELDER-THILLOT (1927 [B 250]) berichtet bei der akuten, malignen Form von Nebenniereninsuffizienz¹.

Histologische Angaben folgender Art finden sich:

VERZÁR und PETERS (1924 [B]) bestätigen die Angabe von McCARRISON, daß die Cortexreihen tiefer als beim Gesunden seien. Das Verhältnis Mark zu Rinde sei normal 1:9, bei B₁-Mangel 1:14. McCARRISON sowie PARKES (1928) fanden bei B-Mangel Verbreiterung des Cortex, bei Hungerveränderungen im Mark (s. oben). Die Hauptveränderungen seien:

1. Kerne geringer in Mark und Rinde.
2. Kerne bläschenförmig.
3. In Rinde einige dunkelgefärbte Kerne.
4. Gelegentlich eosinophile Körnung.
5. Sympathisches Nervengewebe zeige Degenerationszeichen.

Auf der ungenügenden Unterscheidung zwischen Beriberi und Polyneuritis dürften die weiteren Widersprüche beruhen: VINCENT und HOLLENBERG (1920 [B 268]), FINDLAY (1921) fanden die Hypertrophie bei B-Mangel nicht so regelmäßig wie bei Hunger. GROSS (1923): reiner B-Mangel verursache bei Ratten eine sehr geringe Änderung in der Beziehung auf das Körpergewicht, angenommen bei Tod. Er betrachtet alles hauptsächlich als Hungerfolge. MARRIAN und PARKES (1928 [B 268]) unterscheiden zwischen Hunger- und B-Mangel-Folge: B-Mangel habe wenig oder keinen Gewichtsverlust bei typischen Symptomen. *Sie geben an, daß die Adrenalhypertrophie bei B₂-Zugabe beträchtlich größer als bei seinem Fehlen sei*, womit wir einen zweiten wichtigen Hinweis

¹ Nach der Zusammenstellung von ETH. BROWNING sind die Unterschiede zwischen Polyneuritis columbarum und Beriberi hominum folgende:

Drüsenart	Polyneuritis columbarum	Beriberi hominum
Hypophyse Nebennieren	Beim Männchen vergrößert Vergrößert, Adrenalingehalt erhöht	? Verbreitert, Adrenalingehalt nur in akuten Fällen vermehrt (OHNO)
Thymus	Starke Atrophie	? NAGAYA berichtet Ver- breiterung
Testikel	„ „	?
Ovarien	„ „	Amenorrhoe
Pankreas	„ „ manchmal Ekchymosen	Pankreasinsuffizienz (BRÉANDO und LALUNG-BONNAIRE)
Thyreoidea	Leichte Atrophie, selten Kongestion	?

auf die B_2 -Wirkung erhalten. Eine Untersuchung über Adrenalinbildung liegt nicht vor. Sie könnte hier das Bild klären.

Nach OHNO (F 289) ist der Adrenalingehalt bei menschlicher Beriberi von 2,82 auf 9,45 mg erhöht. STOELTZNER fand dagegen die Nebennieren klein mit niedrigem Gehalt, was durch CATTANEO nicht bestätigt wurde (F 312).

2. Mark. Der Unterschied zwischen dem Verhalten von Mark und Rinde wurde bereits erwähnt. Weitere Angaben sind folgende: FINDLAY (1921), STERN und FINDLAY (1929), BEZNAK (1923), MARRIAN, BAKER, DRUMMOND und WOOLLARD (1927), MARRIAN (1928) fanden Vergrößerung der Rinde, die bei isoliertem B_1 -Mangel intensiver sein soll, als bei gleichzeitigem B_2 -Mangel (B 269). Das ist ein gewisser Widerspruch zu den Angaben von MARRIAN und PARKES. FINDLAY (1928) bestätigt diese Angabe bei Ratten, wo GROSS (1923) es aber nicht gefunden hatte. DULZETTO (1927) berichtet über Reduktion des *Lipoidgehalts* (B 271): Die Granularlipide sammeln sich in größeren Tropfen, welche ihre Affinität für Sudan verlieren, indem sie in eine Substanz umgewandelt werden, die mit Hämatoxylin färbbar ist. Bei Hunger sei das ganz anders: die Lipoidgranula blieben fast normal und nach Sudan färbbar. Seit dieser Angabe spielen die Lipide eine gewisse Rolle in den Erklärungsversuchen der Beriberi, obwohl sie, ohne besondere Definition der spezifischen Hormone, nur als unspezifisch herabgesetzt angesehen werden können, wie bei Hunger und Skorbut. Die Hypertrophie der Nebennieren-Rinde solle die Cholesterinzunahme im Blut herbeiführen und sei als Schutzreaktion aufzufassen. Sogar ätiologische Wirkungen wurden angenommen: Taubenpolyneuritis konnte durch Nebennieren-Rindenextrakt-Zufuhr gehemmt oder geheilt werden (SCHMITZ und Mitarbeiter [B]), also ähnlich wie Thyroxinzufuhr (ABDERHALDEN).

Wirkung der Inkrete bei Beriberi. FUNK gibt an, daß Adrenalin und Schilddrüse das Leben der Tiere verkürzen (entgegen ABDERHALDEN!). BORCHARDT (1927) erhielt negative Resultate bei Versuchen, die Taubenpolyneuritis durch spezifische Hormone zu beeinflussen (B 267). Weder getrocknete Drüsen noch Extrakte waren wirksam. Die Symptome konnten bei Normalkost bei Hunden durch Entfernen von Thyreoidea, Nebennieren, Pankreas und anderen Drüsen nicht reproduziert werden (s. S. 392). Infolgedessen könnten die Symptome der Beriberi nicht lediglich durch Inkretausfall herbeigeführt werden.

Versuch, aus den Störungen einen Einblick in das Geschehen zu erlangen. Am Knochen findet sich keinerlei Unterschied gegenüber dem reinen Skorbut. Wir haben demnach die aplastische unspezifische Grundlage auch für die Beriberi anzuerkennen. Unterschiede gegenüber dem Hunger einerseits, dem Skorbut andererseits finden wir aber im Kohlehydratstoffwechsel: eine oft außerordentlich hohe *Hyperglykämie der Beriberitauben*; demnach wird man diesem hier erstmalig auftretenden Symptome besondere Beachtung schenken, denn es muß mit der *Zufuhr des B_2 bei gleichzeitiger Abwesenheit des B_1 irgendwie zusammenhängen*. Die *Vergrößerung des Inselapparats* scheint eine *kompensatorische, aber nicht ausreichende zu sein*, während die vermehrte Adrenalinausscheidung durch Mobilisieren des Zuckers ursächlich mit der isolierten B_2 -Wirkung zusammenhängen könnte. (Wenn wirklich immer der Adrenalingehalt abnorm hoch wäre und wenn wir auch mit den modernen experimentellen Mitteln diese Tatsache einwandfrei beweisen könnten.) Hier wird man weiter suchen müssen, um die Rolle des B_2 , nicht des B_1 , zu klären.

Diese verhältnismäßig einfache Auffassung der Krankheitsentstehung könnte für die *Polyneuritis* angenommen werden, für die *Beriberi* aber nicht, denn bei ihr scheint ein *Versagen der Rindenhormone* hinzuzukommen. Eine weitere Analyse ist hier noch notwendig, die folgende Beobachtungen zu beachten hätte:

Die Insuffizienz der Hormone der Nebennieren-Rinde ist gefolgt von Azidose, Erniedrigung des Grundumsatzes, leichter *Hypoglykämie*, Erhöhung des Rest-N (DEMOLE). Der Ausfall führt bekanntlich zum Bild der ADDISON-schen Erkrankung, deren myasthenische Komponente sich merkwürdig mit dem Ausfall des Vitamins B₄ deckt (MRC): KINNERLEY und PETERS fanden dabei u. a. eine Asthenie, spastischen Gang.

Zweifelloos ist, daß der Ausfall der Nebennierenrindenfunktionen mit der Existenz des Lebens nicht vereinbar ist (BIEDL), und daß Lipoidextrakte aus den Nebennieren diese Wirkung ersetzen können (s. SCHMITZ und KÜHNAU, MAGISTRIS). Immerhin haben MATHIAS und STADLER zwar das Leben der nebennierenlosen Katzen erhalten können, doch kam es nach längerer Zeit doch zu einer Art Myasthenie, so daß also ein zweiter, den Muskeltonus regelnder Faktor hier produziert werden muß, der mit dem Adrenalin ebenfalls nichts gemein hat (mündliche Mitteilung). Der andere, lipoidähnliche Faktor beeinflusst den Cholesteringehalt (SCHMITZ und KÜHNAU, 1932) und verhindert den Lipoidverlust der Nebennieren bei Beriberitauben, ohne aber deren volle Gesundheit aufrecht erhalten zu können. Es ist aber durchaus unwahrscheinlich, daß diese Beeinflussung des Lipoidgehalts direkt mit dem Vitamin B₁ zusammenhängt. Vielmehr werden wir es hier wohl mit einer weiteren, unspezifischen Grundlage der aplastischen Krankheiten zu tun haben, die zu der relativen Überalterung der Gewebe führt. Hier sei auf die Arbeiten von BELFANTI und seinen Mitarbeitern (ARNAUDI, CONTARDI und ERCOLI, CUBONI) über enzymatische Spaltung von Lecithinen bei B₁-Avitaminose verwiesen.

Die *Gegensätzlichkeit der Befunde*, wie sie hier besonders eindrucksvoll vorliegt, scheint ein Beweis zu sein, daß man von der Lösung dieses Problems noch weit entfernt ist; solche Widersprüche pflegen sich auf biologischem Gebiet solange zu finden, wie die richtige Grundlage noch nicht entdeckt ist, genau wie die Angabe zahlreicher Heilmittel für eine Krankheit der Beweis ist, daß das richtige, völlig wirksame noch fehlt. Vielleicht kann hier die neue Anschauung, daß B₂-Zufuhr das eigentlich krankheitsbestimmende spezifische Agens ist auf dem unspezifischen Boden des B₁-Mangels und der allgemein aplastischen Grundlage, weitere Forschungen ermöglichen.

Neben dieser Theorie, daß eine Störung der inneren Sekretion die wesentliche Ursache der Beriberi-Synndrome sei, finden wir eine andere, die in den Störungen der Gewebsatmung die Ursache der wesentlichen Veränderungen sieht. Man kann durch Injektion von Nebennierenrindenextrakten den Gaswechsel ebenso wie durch Schilddrüsen und B₁ steigern, so daß offenbar ein kompliziertes Wechselspiel zwischen Nebennierenrinde, Schilddrüse und Vitamin B₁ besteht (KÜHNAU und STEPP, 1933). Auch in diesen Deutungen fehlt noch völlig die aktive Rolle des einseitig zugegebenen B₂. Diese merkwürdigen Verhältnisse führen dazu, daß sich das Beriberi-Problem ohne gleichzeitige Bearbeitung des Pellagra-Problems nicht lösen läßt und umgekehrt.

Wirkung auf den Gaswechsel. MCCARRISON kennzeichnet den energetischen Unterschied zwischen Hunger und Beriberi folgendermaßen: „Im Hunger ist der ganze Organismus darauf angestimmt, möglichst geringe Energie- und Substanzverluste zu erleiden. Bei der experimentellen Beriberi dagegen wird eine, wenn auch vitaminfreie oder -arme Nahrung eingeführt. Im Gegensatz zum Hunger wird dadurch Energie verbraucht, Verdauungssäfte werden sezerniert und Assimilationsvorgänge ausgelöst.“ ABDERHALDEN bestätigt diesen vermehrten Verbrauch: Tauben mit Wasser allein verloren 98 g in 10 Tagen, mit Wasser und Hefe aber 115 g. COLLAZO (F 184) gibt an, daß Hunger der Beriberi entgegenwirken

soll. Eigene Versuche (3, 8) ergaben, daß bei Hunger die Redox-Potentiale negativer, bei Beriberi positiver werden, wodurch das Phänomen meßbar werden kann.

Als wesentlichen, häufiger beobachteten Unterschied gegen Hunger und Skorbut müssen wir die *Adrenalinzunahme*, oder vielleicht richtiger, das *Ausbleiben des Sinkens*, auffassen. Zusammen mit der Atrophie der Thyreoidea und den übrigen ausgedehnten Atrophien ergibt sich daraus, daß wir den *erhöhten Kohlehydratspiegel* bei einer immer größeren Stoffwechselschwäche haben. Einen niedrigen R.Q. finden RAMOINO, JANSEN und MANKOEWINOTO, FREUDENBERG und GYÖRGY, GYÖRGY. Indes sinkt der R.Q. ja auch bei Hunger. Er ist also nicht, für sich allein untersucht, ausreichend, einen Einblick zu gestatten. Die Veränderung der Redox-Potentiale scheint hier den Aufschluß zu geben, nicht die Bestimmung der Gewebsatmung. Man hat versucht, durch Bestimmungen des Glutathiongehaltes hier eine Aufklärung zu erhalten. Aber, selbst wenn auch die Gesamtmenge herabgesetzt ist (RANDOIN und FABRE 1927, B 233), so kommt es ja nicht auf diese, sondern auch auf das Verhältnis Red:Ox an. Eine Herabsetzung der Menge läßt nur auf eine gesunkene Pufferung schließen. Die Autoren fanden bei B-Mangel in den ersten 12 Tagen keine Änderung, sodann Verminderung im Skelettmuskel. In der 3. Periode auch Herabsetzung in Herz und Blut. Ähnliches berichtet DI MATTEI 1928 (B. 483); TUNNICLIFFE (1925) (B 233) fand Verminderung in Leber, Blut, Niere, Herz, Brustmuskel, aber selten unter die normale Schwankungsbreite, erklärte das also für unspezifisch. Diese Erklärung ist aber falsch, weil es sich hier um eine einseitig angewendete Methode handelt. Es muß nach dem Vorgang von KÜHNAU neben der Gesamtmenge auch die reduzierte Menge bestimmt werden! YAOI fand 1928 keine Glutathionverminderung obschon schwächere Reduktion gegen Methylenblau. Man muß aber hier nicht Methylenblau, sondern alkalisches Methylenblau nehmen, also einen anderen Indicator!

DRUMMOND und MARRIAN haben 1926 wegen des Versagens der Gaswechselversuche die Oxydationstheorie der Beriberi verlassen und betrachten alles nur als Folge der Temperatursenkung. Sie fanden nämlich bei Einsetzen von Beriberi-Tauben in ein warmes Bad einen Anstieg des Stoffwechsels, ähnlich wie bei Hunger. Auch fanden sie Entfärbung von Methylenblau unverändert, auch keine Steigerung bei Hefezugabe.

Eine ausführliche Zusammenstellung hierher gehöriger Befunde siehe bei ETH. BROWNING, S. 231 f.

Als Folge der Veränderung der Redox-Potentiale scheint das Bestehenbleiben des Methylglyoxals stattzufinden: VOGT-MÖLLER fand es 1931/32 als Zwischenprodukt faßbar, JANSEN und WESTENBRINK konnte es bei Ratten nicht nachweisen.

Bevor nicht Methoden gefunden sein werden, die Redox-Potentiale im lebenden Körper zu messen, wird sich diese Folgeerscheinung der isolierten B₂-Wirkung bei B₁-Mangel kaum aufklären lassen.

MCCARRISON hat die Ödementstehung bei Beriberi auf einen durch Adrenalin gesteigerten Druck zurückzuführen versucht (siehe Blutungen bei Skorbut); bei feuchter Beriberi herrsche größere Nebennierenstörung. KELLAWAY 1921 gelang es aber nicht, mit Adrenalinzufuhr Ödeme zu erzeugen (F 374). KORENCHEVSKY 1923 trat der Meinung aber bei; es komme wohl nicht auf die absolute, sondern auf die relative Menge an. Auch AALSMEER und WENKEBACH haben

1929 (B) das Herzmuskelödem mit Adrenalinvermehrung in Zusammenhang gebracht; NEWCOMB bestätigte diese Annahme nicht (B 253).

Ganz so einfach liegen die Dinge wohl nicht. Denn auch andere Diätbestandteile spielen bei der Ödementstehung eine Rolle. PETERS fand z. B. Marmite (Hefe-Konzentrat, identisch mit Vitox) einen „Antiödempfaktor“, der vielleicht mit B_3 identisch war (B 254). An anderer Stelle wird ein Lipochrom als Antiödempfaktor genannt. PETERS hatte Vögel mit gesalzenem Reis gefüttert, aus dem Vitamine ausgewaschen waren. Es fand sich massiges Ödem und Wassersucht, mehr als 100 g pro Vogel. Torulin hob diese Wirkung auf. Die gesamte Wassermenge war zwei Tage vor dem Tode retiniert.

Eigene Versuche an Ratten ergaben, daß *kochsalzreiche* im übrigen aber vitamin- und mineralfreie Kost *Ödembereitschaft erzeugt*, daß diese Wirkung auch bei Zulage von Erdnußöl, ungesättigten Fettsäuren und Zulage von B_2 bestehen bleibt, daß sie aber bei Verabfolgung von B_1 nicht mehr entsprechend wirkt. Das stimmt mit den Befunden von PETERS weitgehend überein. Einen besonderen „Antiödempfaktor“ gibt es deshalb aber nicht gleich. Vielmehr entsteht Ödem bei Alterung des Gewebes und Kochsalzreichtum. Alterung tritt bei Ausbleiben der regenerativen Prozesse ein. Wenn ein „Antiödempfaktor“ neue Zellen entstehen läßt, verhütet er damit gleichzeitig die Alterung und die Möglichkeit des Kochsalzschadens. Man muß bei der Ödementstehung wohl nicht nur die Passage und das *Durchpressen der Flüssigkeit* ins Gewebe ins Auge fassen, sondern auch das *Zurückhalten im Gewebe* infolge der Kochsalzanreicherung als etwas davon Verschiedenes betrachten. Daß dann eine Resistenzherabsetzung (Lipoidverlust) weiter begünstigend wirken kann, ist verständlich.

Eine besondere, sehr wahrscheinliche Auffassung (B 16) ist die Erklärung der B_1 -Mangelsymptome als einer „*Avitaminose des Lymphoidgewebes*“, durch die die normale Nahrungsassimilation herabgesetzt sei. Nach der Zusammenstellung von BROWNING liegt eine Atrophie der Lymphgewebe im Intestinum und im übrigen Körper vor. Praktisch sei das identisch mit der Schädigung durch Röntgenstrahlen und Radium, durch die endlich auch Tod und Marasmus entstehen. Vom Standpunkt der Endokrinologie betrachtet heißt das, daß das *thymolymphatische System bei der B_1 -Avitaminose trotz der Anwesenheit des B_2 atrophiert*. Demnach würde Beriberi, bzw. Polyneuritis in Gegensatz zu den allgemeinen regressiven Prozessen bei reinem Skorbut nur eine *partielle Schädigung des inkretorischen Systems aufweisen*, der andere Teil dagegen zeigt eine gewisse, nunmehr in ihrer Korrelation gestörte Funktion. Vorausgesetzt, daß sich auch bei Versuchen mit den reinen Vitaminen bestätigen wird, daß eine erhebliche Adrenalinmenge bei B_2 -Zufuhr erhalten bleibt, würde man wohl dazu kommen, darin den ersten Anhaltspunkt für das spezifische Geschehen zu erblicken. Nach der Reindarstellung des B_2 wird sich das entscheiden lassen. Infolge der die übrigen Drüsen befallenden Atrophie würden wir die aplastische Grundlage haben, die allmählich zu einem Sinken des Stoffwechsels führen muß. Wird nun durch Adrenalinzufuhr dauernd der Blutzuckerspiegel erhöht, so würde das Erhaltenbleiben der Inselzellen mit dem Funktionsbedarf erklärt werden, während durch die Thyreoideschwäche gleichzeitig die Wirkungslosigkeit der Funktion verständlich würde. Bei der Beteiligung der Rinde (Beriberi) ist eine weitere Komplikation zu erwarten, die dann aber auch, entsprechend einer hinzukommenden Ursache, zu einer Veränderung des Krankheitsbildes führt. Das läßt sich alles erklären, wenn man diese Mangelkrankheiten nicht auf den Mangel an B_1 zurückführt, sondern, wie es hier geschehen ist, diesen

als unspezifische Grundlage betrachtet, die spezifische Färbung aber auf die hinzukommenden Ursachen anderer Art.

Mineralstoffwechsel bei Beriberi. Ungeklärt vom heutigen Vitaminstandpunkt aus ist die Rolle des Phosphors; nach SCHAUMANN (B) führt die phosphorärmere Kost leichter zu Beriberi. Kaliummangel im Reis soll ähnlich wirken (KILBOURNE 1910 [B 248]). SHINEA (1926 [B]) konnte beriberiähnliche Krankheit bei Kaninchen durch K-Mangel, unabhängig vom B-Mangel erzeugen. K-Mangel wurde durch Überschuß von NaCl unterstützt. Als Symptome fanden sich chronische Paralyse, Ödem, Verdauungsstörung, gesteigerte Herz-tätigkeit, leichte Blutzuckersteigerung, Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln, Mark-hypertrophie der Nebennieren, keine Ventrikeldilatation.

Der Phosphorstoffwechsel soll unverändert sein, nur im letzten Stadium steigen (BICKEL und COLLAZO 1927 [B]).

Der Calciumspiegel ist normal, eine Tatsache, die gegen die Hypothese spricht, daß Spasmen bei Beriberi durch Parathyreoidstörung bedingt würden. PALLADIN und KUDRIAZEWA 1924 (B 237) fanden die Ca-Ausscheidung beim Hund unverändert, aber MIYADERE (1922 [B 846]) vermindert. BAYERT und TRAIL (B 439) verbesserten durch B-Zugabe die Ca-Ausnutzung, wenn vorher Mangel bestand; ältere Angaben von SCHAUMANN werden dadurch bestätigt.

SHIUIZA (B 248) stellt Na und K bei Beriberi der Bedeutung von Ca und P bei Rachitis gegenüber. Was Sonnenlicht bei Rachitis, bedeuten andere jahreszeitliche Faktoren für Beriberi. Meine eigenen Befunde stimmen damit überein. Na und K (sowie Mg) wirken bei den aplastischen, Ca und P bei den paraplastischen Krankheiten.

In diesem Rahmen sei auf die Bedeutung von Schwermetallen für die Funktion des B₁ hingewiesen (s. u. S. 412).

Beriberi und Geschlechtsdrüsen. Eine ziemlich reiche Literatur liegt hier vor, die aber unserem modernen Standpunkt nicht mehr gerecht wird. Einerseits wissen wir heute (s. unten S. 428), daß trotz B₁-Anwesenheit eine hochgradige Atrophie eintreten kann, wenn das fettlösliche Vitamin E fehlt, und ferner konnte ich in meinen Versuchen an Ratten zeigen, daß das Vitamin E nicht einmal wirkt, wenn die produktiven Faktoren fehlen. Dann tritt unter allen Umständen in wenig Wochen eine volle Atrophie ein. Es ist deshalb anzunehmen, daß nicht der B₁-Mangel, sondern ein Fehlen der produktiven Faktoren, oder wenn diese vorhanden waren, ein Fehlen des Vitamins E die geschilderten Veränderungen hervorgebracht hat. Erwähnt seien folgende Angaben:

VEDDER 1913 (B) erwähnt, daß Frauen mit Beriberi die Menstruation verlieren, daß diese bei Gesundheit wieder auftrete. PARKES findet 1928 den B₁-Einfluß geringer als Zulage von 1% Gesamtheife (produzierender Faktor; sonst käme es bei Ratten in 4 Wochen zum Aufhören des Östrus [B 271/2]). Der Anöstrus beginne bereits vor dem typischen Gewichtsabfall und erstrecke sich auf die ovariellen und extraovariellen Phänomene. Östrin, während des Anöstrus verabfolgt, bringt Östrussymptome hervor, aber ohne Ovulation. Es fehlt dem Tier also die Produktion des Östrins.

DRUMMOND erklärte vieles für Hungererfolge; MARTINO (B 272) sah Schädigung der Keimung und endokrine Funktionen bei Hühnern mit akutem und chronischem Hunger, die nach Nahrungszufuhr wieder verschwanden.

Eine Verlängerung des Östruszyklus bei Ratten beschrieb LEE 1926 als Folge niedriger Umgebungstemperatur (B 272).

Testes. FUNK und DOUGLAS beschrieben 1914 Atrophie der Testes bei Affe, Tauben; desgleichen McCARRISON 1919, DUTCHER und WILKINS 1921. Spermatozoen fehlen. Nach ALLEN 1919, PARKES und DRUMMOND 1925 gibt es etwas Ähnliches bei Ratten, aber sie zweifeln, ob das nicht E-Mangel sei (MATILL 1926 [B 208]). Die Hodendegeneration scheinere sichere Mangelwirkung, nicht Hungerfolge zu sein.

Lactation. Nach SURE 1927/28 (B) haben Ratten während der Laktation einen 3—5mal höheren B-Bedarf (B₁ und B₂) als während des normalen Wachstums, weil die Vitamine in die Milch übergangen. EVANS und BURR (B) halten nur B₁ für Lactation notwendig, nicht B₂ (1928).

3. Experimentelle Rattenpellagra.

GOLDBERGERs Hypothese, daß das Vitamin B aus zwei Teilen bestehe, dem eigentlichen, beriberiverhütenden B_1 und dem PP-Faktor (s. auch CHICK), ist insofern unzureichend gewesen, als das B sich in viel mehr Teile unterteilen läßt. Im Prinzip aber ist sie wohl als richtig anzuerkennen. Wenn auch die Symptome der Rattenpellagra noch nicht in allen Dingen mit den Erscheinungen der menschlichen Pellagra übereinstimmen, ebensowenig wie die experimentelle Schwarzzung der Hunde eine volle Identität zeigt, in den wesentlichen Zügen sind sie wohl als identisch zu betrachten. So lange nun unreine Hefeextrakte, die allgemein B-haltig waren, zugelegt wurden, war ein sicherer Beweis für die Richtigkeit nicht zu führen, denn auch die anderen Bestandteile der Hefeextrakte konnten die Wirkung entfalten oder aufheben; in eigenen Versuchen mit dem nach PETERS hergestellten B_1 -haltigen Konzentrat ist es mir auch nie gelungen, die Rattenpellagra durch Zugabe zu einer sonst vitaminfreien Kost hervorzurufen. Erst, als ich das chemisch reine B_1 von JANSEN und DONATH (B 470) in täglichen Dosen von 5—10 g zulegte, gelang es, wenn die Diät weiter die Mineralzulagen *Kalium und Magnesium* bekam. Das Kalium benötigt das B_1 , um wirksam zu werden, das Magnesium wirkt als dann lebensverkürzend und Pellagra-Hautsymptome produzierend. So läßt sich aus der aplastischen Grunddiät das Beriberibild als isolierte Wirkung des B_2 mit Erdnußöl und Kochsalz, das Pellagrabild als isolierte Wirkung des B_1 in Zusammenhang mit Kalium und Magnesium entwickeln. Auf diese Weise erklärt sich die Beobachtung von GUHA, daß Pellagra nicht nur von dem Fehlen des B_2 oder von Fe-Mangel abhängig ist; daß „vielmehr noch etwas anderes dazu gehört“. Zufuhr des B_2 beseitigt die Pellagrasymptome, führt aber nicht zu Wachstum und Gesundheit, solange die produzierenden Faktoren fehlen. Unter diesen Bedingungen gewinnen die Untersuchungen über die isolierte Wirkung des B_1 besonderes Interesse, namentlich die „Hypervitaminosen.“

Hypervitaminose B_1 ? SCHEER (B 278) hat 1925/26 bei Überzufuhr von B_1 -haltigen Materialien (Hefe und Milch) eine Veränderung hervorbringen können, die er als *Status thymico-lymphaticus* bezeichnet: *vergrößerte Thymus, Hypoplasie der Nebennieren, allgemeine lymphatische Hypertrophie*. Es ist also ein Gegenstück zu der isolierten B_2 -Wirkung im Beriberi-Komplex, wo wir *Atrophie* des thymo-lymphatischen Systems und *Vergrößerung* der Nebennieren hatten.

Hiermit stimmt nun völlig überein, wenn CRAMER, DREW und MOTTRAM als Hauptsymptom des B_1 - Mangels eine Verringerung der Lymphocyten angeben (B 274), worauf bereits im vorigen Teil hingewiesen wurde.

B_1 wirkt nun allerdings nicht nur im Körper, in dessen Organen es sich in absteigender Reihenfolge nachweisen läßt: Herz, Niere, Leber, viel weniger in Milz, Lunge, Gehirn, Thymus, Pankreas, Eingeweide, Blutserum, Bluterthocyten, sondern auch im Darm: isolierte Verabreichung führt bei gleichzeitiger Verfütterung von Ölen zu einer deutlichen Gelbfärbung des Darminhalts, die auf massenhaft Fettseifennadeln zurückzuführen ist. Es ist möglich, daß diese Wirkung indirekt auf einer Hemmung des Blutfarbstoffzerfalls und seiner Umwandlung in Gallenfarbstoff beruht, die bei B_2 Mangel und isolierter B_1 -Wirkung auftreten würde (KOLLATH).

Drüsenveränderungen. Ungemein wenig Angaben liegen vor.

Thyreoidea. 1930 SUSMAN: In jedem Fall abnorme Proliferation des vesiculären Epithels, Pigmentation, Kolloidstörung.

Epithelkörperchen. Keine Angabe.

Thymus. Atrophie (? der Verf.) BROWNING, S. 309.

Inselorgan. Keine Angaben.

Nebennieren. Geringe Vergrößerung, FINDLAY 1928. Diese Vergrößerung soll bereits vor Hauterscheinungen eintreten. Aber nicht B₁-Mangel sei die Ursache, im Gegenteil, seine Anwesenheit ist ja Voraussetzung. 2 Ratten mit ersten Pellagrasymptomen bekamen täglich 1,5 ccm Hefeextrakt mit B₁: Nebennieren trotzdem vergrößert (Hungerfolge?). Lipoidbestimmungen sind mir nicht bekannt geworden; sie wären besonders wichtig.

Testes. Bei einigen Ratten zeigte sich Spermatozoengehalt in den Tubulis. Es bestand eine Neigung zum Zusammenkleben, die Schwänze blieben intensiv färbbar mit Hämatoxylin. Der Rest des Keimepithels blieb normal. In andern Fällen fand sich volles Fehlen der Spermatozoen (BROWNING, S. 309).

Auswirkung der B₁-Anwesenheit, allgemein. B₁, zusammen mit Kaliumphosphat, verhindert den sonst eintretenden Gewichtsverlust, hat infolgedessen eine *eminente lebensverlängernde Wirkung*. In meinen Versuchen lebten die Ratten bei Gewichtskonstanz statt 3—4 Wochen bis zu 25 Wochen und wurden dann getötet. Das in den Knochen entstehende Bild wirkt wie eine Art *Zwergwuchs* und Überalterung der Gewebe. Die Gewebe behielten dabei alkalischem Methylenblau gegenüber eine deutliche Reduktionsfähigkeit, so daß hier ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Beriberi bestand, ebenso dem reinen Skorbut gegenüber (unveröffentlichte Versuche).

Die eigentliche Wirkung des B₁ ist ja bisher ebenfalls ungeklärt. Seine Wirkung auf das lymphatische System scheint sicher zu sein. Das würde verstehen lassen, wenn *isolierte B₁-Zugabe hemmend auf den Verbrauch wirkt, da das thymolymphatische System im allgemeinen als Antagonist der Thyreoidea zu betrachten ist*.

Hier besteht aber eine weitere Schwierigkeit, die Wirkungen aufzuklären, da unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine Hemmung der Thyreoideawirkung auch durch Schwermetalle und seltenen Erden wie Kupfer und Praseodym ausgeübt werden kann (HESE und Mitarbeiter).

Nach COLLAZO und PI SUNER BAYO besitzt das B₂ die Kohlehydratstoffwechselwirkung, die man bisher dem B₁ zuschrieb. (Siehe oben B₂ und Nebennierenmark.)

B₁-Anwesenheit, B₂-Mangel und Pigmentierung. Eines der markantesten und regelmäßigsten Symptome der Pellagra ist die *Pigmentierung*, die ja gewisse Ähnlichkeiten mit der Bronzekrankheit hat. Hier liegt also sicher eine Hypofunktion des Nebennierenmarks vor, denn die Rinde scheint bei der Pigmentbildung nicht beteiligt zu sein. Nach KÖNIGSTEIN entsteht bei nebennierenlosen Tieren eine Fähigkeit zur Pigmentbildung in der Haut, die bei Adrenalinzufuhr wieder aufhört. Stoffe wie p-Oxy-phenyläthylamin, Dioxyphenyläthylamin, Oxy-Dioxyphenyleystein dienen als Grundsubstanz für die Pigmentbildung bei ADDISON (FALTA). Andererseits aber ist auch Dioxyphenylalanin eine Muttersubstanz der Pigmente, die durch die Dopaoxydase von BLOCH oxydiert, schwarz werden (FALTA, l. c. S. 371). Auch Tyrosin gehört hierher (Verwandtschaft mit Adrenalin). Bei Fehlen des B₂ scheint nun eine erhebliche Störung vorzuliegen, die das Adrenalin nicht mehr, die Pigmente aber in erheblichen Mengen entstehen läßt. Auch hier muß eine Verschiebung der Redox-Potentiale vorliegen. Daß auch die Lichtwirkung mit einer Beeinflussung der

Redox-Potentiale einhergeht (namentlich *Blaulicht*), habe ich an anderer Stelle bewiesen (1929).

Man müßte Nebennierenmark, das von Tieren mit isolierter B₁-Kaliumfütterung stammt, in seiner oxydierenden Wirkung gegenüber diesen Muttersubstanzen untersuchen. Untersuchungen nach dieser Richtung scheinen in ganz unerschlossene Gebiete zu führen. Ich möchte aus unveröffentlichten Reihen hier einen solchen einmaligen Versuch anführen, dessen Wiederholung mir aus Geldmangel nicht möglich war.

Dioxyphenylalanin (von HOFFMANN-LA ROCHE, Basel) hatte ich bei Absorptionsmessungen gemeinsam mit SUHRMANN in offenen Gefäßen mit Ultraviolett bestrahlt. Von Zeit zu Zeit entnahmen wir aus dem immer dunkler werdenden Material Proben, die nachher spektrometriert wurden. Im Sichtbaren ergab sich eine gleichmäßige Zunahme durch das ganze Spektrum, im Ultraviolett fanden sich Abweichungen. Dies Material habe ich später an junge, neugeborene *Mäuse verfüttert*. Zwei von den Tieren starben schnell unter intensiver Schwarzfärbung des Darmes. Die anderen wuchsen langsam heran, waren sonst normal, nur zeigten sie ein *vollkommen infantiles Genitale*. Zufuhr von Vorderlappenhormon brachte den Brunstzyklus hervor, führte aber nicht zur Reifung. Die Geschwister waren in der gleichen Versuchszeit bereits zweimal gravide geworden und hatten gesunde Junge geworfen. Die mit dem Pigment gefütterten Männchen waren steril. Nach Fortlassen des Farbstoffes erfolgte keine Heilung. (Versuche im November 1931 bis Mai 1932.)

Auch hier eröffnet die sichere Erkenntnis, daß die Veränderungen stets durch einseitige B₁ + Kaliumwirkung entstehen, eine völlig neue Arbeitsmöglichkeit.

4. Mischzustände mit der nächsten Gruppe der Mangelkrankheiten.

1. Das Basedow-Kropf-Problem. Nach Vedder (B) ist Basedow als Karenzkrankheit aufzufassen. ABELIN konnte experimentelle Hyperthyreose bei Ratten durch vitaminreiche Kost verhindern. v. EULER macht das Vitamin A dafür verantwortlich.

Es scheint aber, als ob hier nicht nur die Vitamine und der Jodgehalt der Nahrung, sondern auch die Schwermetalle eine Rolle spielen; vor allem scheint Voraussetzung zu sein, daß die *produzierenden Faktoren* vorhanden sind, da andernfalls die Atrophie zu schnell eintreten würde, bevor sich die chronischen Symptome des Basedow entwickeln könnten. Hier kommen auch Mitwirkungen mineralischer Substanzen außer dem Jod in Frage, z. B. Vorkommen von Schwefeleisen und Kupfereisen im Trinkwasser (SAINT-LEGER, zit. nach HIRSCH, S. 122). Auch McCLEELAND wies auf den Kupfergehalt des Bodens hin, Low auf Eisen und Alaun; PARACELsus dachte ebenfalls an mineralische Substanzen (alles nach HIRSCH, S. 128). Die wesentlichste Erschwerung liegt darin, daß die nachfolgenden Generationen verschiedene Krankheiten haben können: Kretins z. B. von kräftigen Eltern. Das Trinkwasser der Gegend von Judenburg und Klagenfurt, in der man besonders viel Kretins und Kröpfe sieht, müßte auf den Mineralgehalt des Bodens untersucht werden (s. auch S. 417).

2. Darmstörungen bei Basedow. Man denkt an chronischen B₂-Mangel, der z. B. zu den Störungen bei Pellagra, Sprue, Tropenanämie führen soll. Nach meinen Beobachtungen könnte aber sehr wohl isolierte B₁-Wirkung mit *verhindertem Blutzerfall und mangelhafter Gallenproduktion* ätiologisch mit in Frage gezogen werden. Die Diarrhöen bei Basedow, auf die KÜHNau und STEPP hinweisen, sollten hier einbezogen werden.

3. Perniziöse Anämie. Auch sie ist keine Krankheitseinheit, sondern ein Symptomenkomplex, der wahrscheinlich endogene und exogene Momente verbindet. Kann man einerseits bei B₂-Mangel schwere, perniciosoähnliche Bilder erzeugen (SURE, KIK und SMITH [B]), so hat das nach meinen Beobachtungen doch immer wieder zur Voraussetzung, daß die produktiven Faktoren zugegeben werden. Nach meinen Versuchen mit L. GIESECKE tritt nämlich bei Fehlen der produktiven Faktoren bei Ratten eine völlig uncharakteristische aplastische Anämie ein, die durch das allmähliche Verschwinden der Retikulocyten ausgezeichnet ist. Blutfarbstoff, Hämatokrit, Erythrocytenzahlen können normal bleiben, aber der Trockengehalt sinkt unter die Norm (Lipoidmangel?). Niemals kommt es zum Entstehen kernhaltiger Blutkörperchen, übermäßiger Retikulocytenmengen oder anderer Kennzeichen, die auf eine stattfindende Blutbildung schließen lassen. Das tritt alles erst

ein, wenn man den hitzestabilen und den hitzelabilen Faktor der Produktion zulegt. Leber- und Magenpräparate, die sich in der Klinik als Perniciosa bessernd erwiesen haben, erlangen erst dann ihre Wirksamkeit. Die sehr interessanten Arbeiten von CASTLE und STRAUSS, daß durch Einwirkung von Magensaft auf B₂-haltige Hefe besonders wirksame Präparate gegen die Perniciosa erhalten werden können, dürften zum Teil mit der gleichzeitigen Verabreichung der beiden produzierenden Faktoren in der behandelten Hefe zurückzuführen sein. Es sei auch auf die Arbeit von GUHA und MAPSON hingewiesen.

Zusammenfassung zum B₁-B₂-Problem.

War es mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit möglich, die Wirkung des B₂ mit der Funktion des Nebennierenmarks in Zusammenhang zu bringen, so ist eine ähnliche Lokalisierung der B₁-Wirkung nicht durchzuführen. Es bleibt eigentlich nur das thymolymphatische System übrig und damit die Stoffwechselwirkung der Lymphocyten, bei denen man weiter suchen könnte. Es sei dafür die Zusammenstellung von BROWNING (B 16) angeführt:

1. Lymphocyten spielen eine Rolle bei Absorption und Assimilation von Fetten. CRAMER hat gezeigt, daß die Eiweißassimilation teilweise durch Leukocyten besorgt wird.
2. PATTERSON 1921 fand bei marantischen Kindern Atrophie der Thymus und der PEYERSchen Plaques.
3. Milzatrophy und fast völliges Verschwinden der Thymus tritt bei Hunger und Beriberi auf (WEISKE 1896 [B 518], FINDLAY 1921, s. auch oben).
4. DREW, MOTTRAM und CRAMER (1921) bezeichnen es als wichtigste Aufgabe des Lymphgewebes, die Ernährung des Körpers zu erhalten; ähnlich auch JOLLY.
5. CARREL und EBELING (1923) (B 440) fanden, daß Fibroblasten, in vitro kultiviert, nur in lymphocytenhaltigem Serum wachsen können.
6. Vitamin-B-reiche Nahrung kann eine Bestrahlungslymphopenie schnell beseitigen.
7. Fettabsorption ist am größten bei reichlich Vitaminen (MOTTRAM, CRAMER und DREW 1922).
8. Sekretion des Pankreas steigt bei B-Reichtum (VOEGTLIN 1919 [B], ANREP und DRUMMOND 1920 [B 434]). Appetit und Futteraufnahme ist von B-Anwesenheit abhängig (DRUMMOND). Hierher gehören auch die interessanten Versuche von NITSCHKE.

Die experimentellen Erfahrungen sprechen also in dem Sinne, daß die beiden Teile B₁ und B₂ in den Reduktions-Oxydationsprozeß eingreifen, beide anscheinend an verschiedener, maßgebender Stelle, so daß sie zusammen zwar nicht einen Aufbau herbeiführen, aber doch die gleichmäßige Unterhaltung des Lebens gewährleisten. *Jeder Teil für sich gegeben, beeinflusst nur einen Teil der Oxydo-Reduktionen und diese Einseitigkeit führt zu den spezifischen Symptomen, die uns als charakteristisch für den Ausfall des anderen Teiles erscheinen.* Hier müssen wir wohl in Versuchstechnik und Befunddeutung erheblich umlernen, um diesen noch sehr undurchsichtigen Verhältnissen gerecht werden zu können. Auf keinen Fall aber dürfen wir es bei dem bisherigen Standpunkt lassen, daß wir den Mangel eines Stoffes isoliert berücksichtigen, und nicht die ausschlaggebende Mitwirkung anwesender Stoffe zur Aufklärung in Betracht ziehen. *Mangelkrankheiten lassen nicht neue Fähigkeiten des Organismus entstehen, sondern sind Folgen einseitig ablaufender physiologischer Prozesse.* Keine einzige der erwähnten Krankheiten hat also eine einfache Ätiologie, so einfach, wie etwas der Milzbrandbacillus Milzbrand hervorrufft, sondern höchst komplizierte Zusammenhänge von exogen verabreichten Stoffen und endogenen Funktionen, die langsam alle auf einmal, oder nur zum Teil auftreten sind ätiologisch wirksam. Und dabei zeigen alle diese Krankheiten,

denen die komplizierende Leistung des Aufbaues und der Regeneration fehlt, noch verhältnismäßig einfache Zusammenhänge gegenüber den unerhört komplizierenden Wirkungen, wenn wir nun neben einer einseitigen Störung des Verbrauchsmechanismus und seinen inkretorischen Variationen noch die Veränderungen des Aufbaues in pathologischer Form hinzubekommen. Wahrscheinlich wird die Forschung deshalb zunächst diesen ersten aplastischen Teil der Mangelkrankheiten aufklären müssen, bevor die Lösung der komplizierteren Probleme des paraplastischen Teiles gelingen kann. Aus dieser Überlegung heraus wurde auch dieser erste Teil ausführlicher behandelt, weil bessere Übersichtlichkeit bestand. Der zweite paraplastische Teil muß ihm gegenüber kürzer dargestellt werden, da hier infolge der wesentlich komplizierteren Ätiologie neue Versuche angestellt werden müssen. An anderer Stelle habe ich wiederholt darauf hingewiesen, daß ein *wesentlicher Teil der Vitaminforschung in der Erforschung der Redox-Potentiale liegt*, im Aufsuchen der Systeme, in der Erforschung der chemischen Korrelate für die einzelnen Potentiallagen, und daß dieser Forschungssteil in engem Zusammenhang mit der Pathohistologie durchgeführt werden muß. Gelingt es hier, auch mikrochemische, histologische Methoden zu erdenken, dann wird diese Gruppe Krankheiten leichter aufklärbar sein, als wenn wir nur bei den bisherigen Methoden beharren. Vor allem muß man nach den chemischen Folgen der verschiedenen Potentiallagen suchen.

B. Die paraplastisch-produktiven Mangelkrankheiten.

Allgemeines. In diese Gruppe gehören die Folgen des Mangels an Vitamin-A-Komplexen, ferner die Rachitis und die rachitisähnlichen Krankheiten. Übergänge zu den rein endokrinen Störungen oder Mischungen mit ihnen scheinen die Osteogenesis imperfecta und die Osteodystrophia fibrosa zu bilden.

Allen diesen Krankheiten ist gemeinsam, daß sie die Fähigkeit zur Regeneration wohl besitzen, daß diese sich aber nicht voll auswirkt. Entweder fehlen Faktoren, die die Resorption anregen und dadurch einen Reiz zur Regeneration erzeugen oder Hemmungen beseitigen (A-Mangel), oder die Resorption ist stärker herabgesetzt als der Nachschub (Schwäche des Stoffwechsels). Nunmehr können sich fehlerhafte Bildungen sowohl entwickeln, als auch bestehen bleiben. Wenn wir es also im vorigen Teil mit jenen Krankheiten zu tun hatten, bei denen der Verbrauch isoliert stattfand, wobei er in spezifischer Weise einseitig verändert war, so haben wir es hier mit Krankheiten zu tun, bei denen solche Änderungen ebenfalls möglich sind. Sie bilden jetzt aber nur die *unspezifische Voraussetzung für das Erhaltenbleiben der auf völlig andere Weise entstandenen spezifisch gearteten paraplastischen Bildungen*. Dadurch wird natürlich die Analyse des Syndroms ungemein erschwert, zumal chemische Korrelate im Stoffwechsel noch nirgends sicher bekannt sind.

Hier treffen wir nun auf einen unausgefüllten Mangel der bisherigen Vitaminforschung: Man hat in der Vitaminforschung fast völlig versäumt, die aufgefundenen chemischen Schwankungen des Kalk- und Phosphorstoffwechsels, wie sie unten in einigen Beispielen wiedergegeben werden sollen, in ihren histochemischen Auswirkungen genau zu untersuchen und hat makroskopische Verfahren, wie z. B. das Röntgenogramm der allein ausschlaggebenden pathologisch-histologischen Untersuchung vorgezogen. Versucht man nun, die aufgefundenen chemischen Verschiebungen des Mineralstoffwechsels auf diese

sehr erheblich unterschiedenen histologischen Bilder zu übertragen, so gelingt das nur in Form von Arbeitshypothesen. Daher aber erübrigt es sich auch, sämtliche Autoren zu dieser Frage anzuführen, wenn nicht Besonderheiten der Versuchstechnik eine andere, erweiterte Auslegung gewähren.

Ebenso, wie diese Unterlassung zu einer erheblichen Entwertung der chemischen Befunde führt, so aufklärend beide Methoden gemeinsam sein könnten, fehlt die systematische Berücksichtigung der „Schwäche des Stoffwechsels“, die von älteren Autoren bei der Entstehung der Rachitis mitbeachtet wurde, z. B. von STOELTZNER und SALGE, die an eine Schwäche der Nebennierenrindenfunktion dachten, nachdem sie andere Drüsenwirkungen ausgeschaltet hatten. Und deshalb spielt in die Ätiologie der „Rachitis“, um den wesentlichsten Vertreter dieser Krankheitsgruppe zu nennen, in viel höherem Maße die Anwesenheit oder das Fehlen anderer Vitamine und Mineralien hinein, als man es bisher bei der Berücksichtigung des Kalk-, Phosphor- und in neuerer Zeit des Magnesiumgehaltes erwogen hatte. So unangenehm es sein mag, hier hilft nur die Umkehr und die Erweiterung der Arbeitsmethoden, möglichst durch histochemische Untersuchungen über die Verteilung der Substanzen bei den verschiedenen Krankheitsbildern. In viel höherem Grade als bei den aplastischen Krankheitsbildern ist die chemische Identifizierung eines Stoffes nur Voraussetzung für die aufklärende Arbeit des Physio-Pathologen und Biologen.

Eine Parallele zu der einseitigen Berücksichtigung des Phosphor-Kalkspiegels ist auch die Tatsache, daß man sich im wesentlichen auf die Wirkung der Nebenschilddrüsen, erst in letzter Zeit auch der Thymus bei der Rachitisforschung beschränkt hat. Die andern Drüsen, die die unspezifische Vorbedingung für das Bestehenbleiben liefern und auf deren Schädigung z. B. auch teilweise die bei Rachitis vorkommenden Anämien zurückzuführen sein dürfte, sind nahezu völlig ununtersucht geblieben. Eine Ausnahme machen die Ovarien bei Schwangerschafts-Osteomalacie.

1. Anwesenheit des Faktors der Zellneubildung.

(Gebiet des Vitamin-A-Mangels.)

Wie in einer früheren Arbeit (15) gezeigt wurde, ist die Anwesenheit des Faktors der Zellneubildung Voraussetzung dafür, daß sich die Symptome der Keratomalacie neben den übrigen Veränderungen bei Mangel an Vitamin A entwickeln. Am Knochensystem wirkt sich die Anwesenheit des hitzebeständigen Faktors durch Neubildung von Knorpelzellen in der RANVIERSchen Wachstumsfurche, sowie durch Bildung von Osteoblasten im Mark aus. Er wirkt demnach auf den Knorpel in ähnlicher Weise, wie das eosinophile Adenom des Hypophysenvorderlappens (Akromegalie, ERDHEIM). Bei einer größeren Zahl von meinen Versuchstieren habe ich infolgedessen die Hypophysen untersucht. Wenn die Tiere lange genug ohne diesen hitzestabilen Faktor gelebt haben, entwickelt sich fast immer ein erheblicher Mangel an eosinophilen Zellen im sonst unauffälligen Vorderlappen. Wenn nun auch das Vitamin A fehlt, dann verschwinden die eosinophilen Granula völlig. Inwieweit hier eine chemische Verwandtschaft zwischen dem Hypophysenhormon und dem Faktor der Zellneubildung besteht, wissen wir nicht.

Die Anwesenheit dieses Faktors ist aber auch für die Entstehung roter Blutkörperchen entscheidend (KOLLATH und GIESECKE). Kürzlich hat ANTON KOCH gefunden, daß er auch bei steril aufgezogenen Sitodrepa-Larven (Larven des Brotkäfers) die sonst

symbiontisch im Darm lebenden Hefen zu ersetzen vermag. Diese produzieren also den Wachstumsfaktor; andere Vitamine können die Hefe nicht ersetzen. Dieser Faktor, den man bisher in den synthetischen Diäten zum Erzeugen von Keratomalacie oder Rachitis immer unbewußt zugegeben hat (Körner-Diäten!), scheint also eine zentrale Stellung in der Zellteilung zu haben.

Im höheren Organismus reicht er aber nicht zum Wachstum aus. Der A-Komplex muß vorhanden sein. Letzterer für sich allein wirkt aber nicht, er ist also dem Faktor der Zellteilung nachgeordnet. In welcher Weise Zulage chemischer Substanzen die verschiedenen Symptome des A-Mangels hervorrufen kann, ist noch nicht untersucht worden. Es sieht so aus, als ob vielleicht der Jodgehalt der Nahrung eine wesentliche Rolle spielt: CHIDESTER (B 442) nimmt an, daß der biologische Effekt des A durch Jod bestimmt sei. Ein Gemisch von Eisenjodür und ungesättigten Fettsäuren entfalte die gleiche Wirksamkeit wie das Vitamin A. Die günstige Lebertranwirkung sei auf die gleichzeitige Anwesenheit von Jod, Vitamin A und ungesättigten Fettsäuren zurückzuführen.

Vitamin-A-Mangel und Blutdrüsen: Auffallend gering an Zahl sind die Arbeiten auf diesem Gebiet. Thyreoida. Nach MCCARRISON sind die Follikel erweitert mit Kolloidmaterial und Formveränderung, während die sekretorische Aktivität anderer Drüsenteile dadurch nicht verändert werde. TYSON und SMITH 1929 (B 91) berichten über Epithelschädigung. FUJIMAKI (B 453) über Hypertrophie und Proliferation. GROSS 1924 gibt an, daß Ratten bei A-freier Kost empfindlicher für Arsenvergiftung werden. CHIDESTER findet Darniederliegen der Thyreoidaeffunktion, die durch Herstellung eines bestimmten Jod-Lipoid-Vitamingleichgewichts der Nahrung normalisiert werden kann. Hierher dürfte auch die Angabe von KRAUSS und MONROE gehören, daß bei der STEENBOCK-Rachitiskost bei Ratten Kropf entstehe, der durch Jod, aber nicht durch Vitamin D verhindert werden könne.

FELLENBERG und GRUETER (1932) geben an, daß schilddrüsenlose Ziegen gelbe Milch geben, also die A-Vorstufen (Carotin!) unverändert ausscheiden.

Überzufuhr von A soll Adenoid und vergrößerte Tonsillen ergeben; bei fettreicher Kost und besonders bei Butterzufuhr finde sich Hyperplasie der Thyreoida bis 5fach und mehr (MELLANBY [B]). Die Veränderungen seien ähnlich GRAVES Krankheit (Basedow!) bei wenig körperlicher Bewegung, sie fehlen bei Lebertranzugabe (s. S. 413).

Nebenschilddrüsen. Keine Angaben gefunden.

Thymus. Atrophien und Verbreiterung der HASSALSchen Körperchen wird erwähnt (WOLBACH und HOWE 1925 [B 521]). EMMET und ALLEN (B 450) fanden keine sichere Veränderung. CRAMER, DREW und MOTTRAM (B) fanden bei Abwesenheit von A und B oder beiden Degeneration der Thymus, der Milz, Verringerung der Lymphdrüsen, ebenso wie bei B-Mangel.

Inselorgan. Keine Angaben. *Nebennieren.* Keine Angaben.

Testes und Ovarien. SIMONNET (B): Die Testikel wachsen ständig mit der allgemeinen Gewichtszunahme, während die Ovarien eine Periode von großem Wachstum aufweisen, die nur von kurzer Dauer ist. So vergrößerte sich das Gewicht der Ovarien in 25 Tagen um 460% in einer Zeitperiode, in welcher A-Mangel (nach den Arbeiten von M. MELLANBY) ganz besonderen Schaden anrichten kann. EVANS und BISHOP (B 206) fanden bei A-Mangel Verlängerung

des Östrus bereits nach kurzer Zeit. COTTE und CARCASSONNE 1927 (B 443), die übrigens die „Vitamine“ als „echte Hormone“ betrachten, sprechen von irreparabilem Schaden bei A-Mangel.

Mechanismus des A-Mangels. Als allgemeine Auswirkung des A-Mangels finden wir wohl vor allem die erhöhte Infektionsbereitschaft, für die ein irgendwie begründeter Zusammenhang mit den Blutdrüsen und ihren Schädigungen nicht sicher besteht. Wir werden wohl deshalb indirekte Zusammenhänge vermuten und aufsuchen müssen. Nach meinen Beobachtungen am Knorpel und Knochen kommt es bei A-Mangel zu einer unzureichenden Ausbildung von resorbierenden Capillaren, die die Knorpelsäulen aufbrechen, und andererseits auch zu einer mangelhaften Entwicklung von Chondro- und Osteoklasten. Durch beide Mechanismen würde die Resorption geschädigt. Andererseits geben allerdings WOLBACH und HOWE (B 521) 1925 an, daß beim Epithel die Wachstumsintensität vermehrt sei, daß sich Mitosen und Bildung neuer Blutgefäße bei Ratten und Meerschweinchen bei A-Mangel finde. Vielleicht also verhalten sich die verschiedenen Organsysteme verschieden, und es könnte sehr wohl sein, daß die einen auf Kosten der anderen leben und wuchern, da ja der Faktor der Zellneubildung anwesend ist. Bei Mangelernährung aber wäre Wachstum kontraindiziert und kann eingestellt werden; die Atrophie der Capillaren am Knochen könnte also bedenkenlos erfolgen, während am Epithel noch Neubildungsprozesse stattfinden. Die lang dauernde Speicherung des A-Faktors kann trotz des Nahrungsmangels ausreichend Gelegenheit dazu geben. Epithelwucherungen berichtet auch MORI (1922) (B).

MELLANBY (1930) nimmt an, daß ein „Anti-A“ existiere, das in den meisten Getreiden, namentlich im Embryo vorkomme; ähnlich, wie die antikalzifizierende Substanz im Hafermehl antagonistisch gegen D wirke. (Alsdann entstehe „Nervous ergotism“; Ergotin werde durch A-reiche Nahrung weniger schädlich für das Rückenmark.)

In einer noch ungeklärten Weise steht der A-Mangel mit der perniziösen Anämie in Zusammenhang, bei der das Vitamin-A-Depot des Körpers verloren gehe (VOGT 1931 [B 21]). Ebenso ungeklärt sind die Rückenmarksveränderungen bei perniziöser Anämie, die wohl hierher gehören (s. S. 413).

Das ganze A-Mangel-Gebiet ist ätiologisch noch nicht genügend durchforscht, als daß hier mehr als diese wenigen Angaben gemacht werden könnten. Das wird besonders durch die Angabe von MCCOLLUM, SIMMONDS und BECKER (B 480) beleuchtet, daß *Keratomalacie auch bei Anwesenheit von Vitamin A auf-trete*, wenn zu viel NaCl oder auch umgekehrt salzarme Kost gegeben werde. Da es schließlich auch bei den gebräuchlichsten Keratomalacie-Diäten in nur etwa 15—20% der Fälle zu den typischen Augenveränderungen kommt, während das Wachstum regelmäßig sistiert, ist hier bei der Ausbildung der Einzelsymptome, sowie der Entstehung von Infektionsherden noch nach dem Einfluß anderer Stoffe zu suchen, die voraussichtlich in ähnlicher Weise die spezifischen Symptome entstehen lassen, wie bei den aplastischen Mangelkrankheiten.

Chemische Stoffwechselwirkungen des Vitamins A. Da wir hier nicht die geringste Andeutung aus den vorliegenden Untersuchungen besitzen, wie das A physiologisch-chemisch wirkt, können wir auch nicht indirekt auf seine Zusammenhänge mit der inneren Sekretion schließen. Das wird erst dadurch möglich, daß sich bei den chemischen Untersuchungen die Verwandtschaft mit dem Hormon der Epithelkörperchen (aber auch den Sexual-

hormonen) herausgestellt hat. Die Bedeutung dieses Inkretes aber läßt sich hier noch nicht näher definieren; dazu müssen wir das Rachitisgebiet in seinen gesamten Ursachen analysieren. Es wird deshalb zum Schluß auf diese Frage zurückzukommen esin.

2. Das Rachitisgebiet und seine Erklärung.

Historische Vorbemerkung. Von allen Mangelkrankheiten zeigt die Rachitis zweifellos das mannigfaltigste Bild von Symptomen wie von Versuchen, diese zu erklären. Noch keine einzige hat vermocht, der Vielheit gerecht zu werden. Folgende Ursachen wurden im Lauf der Zeit angenommen:

1. *Halisteresis*, d. h. eine „Kalkentziehung, bei der im Gegensatz zur lacunären Resorption die Knochengrundsubstanz (das Osteoid) doch bestehen bleibt“.

Dieser Annahme gegenüber hat VIRCHOW nachgewiesen, daß die osteoiden Säume bei Rachitis nicht das Produkt einer Entkalkung sind, sondern daß sie *neugebildete* Knochengrundsubstanz darstellen, die aber nicht verkalkt. POMMER hat den gleichen Nachweis auch für die Osteomalacie geführt und läßt nur für einige Erscheinungen an den HAVERSschen Kanälen die Möglichkeit einer Halisteresis offen.

2. *Rachitis als Mangelkrankheit.* a) Vitaminmangel wird angenommen, seit der sichere Nachweis geführt wurde, daß ein fettlöslicher, nunmehr chemisch bekannter Stoff fehlen muß, damit „Rachitis“ entstehen kann. Das Vitamin D schien nun die einzige verhütende Substanz für alle vielseitigen Symptome zu sein.

Es fand sich aber, daß in manchen Fällen, namentlich von „experimenteller Rachitis“, die Zufuhr des Vitamins D völlig unwirksam war, daß dagegen Phosphatzulagen heilen konnten (SHERMAN-PAPPENHEIMER).

b) Mineralmangel, eine ältere Theorie, wurde nunmehr neben dem Vitaminmangel in Rechnung gezogen. In Frage kamen Phosphor und Kalk, in neuerer Zeit auch Magnesium. Den ältesten chemischen Befund bei Rachitis bildet der Nachweis der veränderten Phosphorausscheidung durch GÄRTNER 1797 (Assistent HUFELANDS). Nach der Wiederentdeckung durch KASSOWITZ entstand auf dieser Basis der Phosphorlebertran. In anderen Fällen half aber auch Phosphor nicht, es mußte Kalk verabreicht werden. Auf Grund dieser Erfahrungen entstand die Lehre von McCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK, daß es auf das *Verhältnis von Phosphor: Kalk* ankomme (bei gleichzeitigen D-Mangel). Man fand, daß bei Verabreichung dieser Stoffe der bei Rachitis niedrige Kalkspiegel des Blutes zur Norm anstieg. Darin schien nun ein sicheres Kriterium gefunden zu sein.

3. *Rachitis als endokrine Störung.* a) *Rolle der Epithelkörperchen:* ERDHEIM fand, daß bei Rachitis die Epithelkörperchen vergrößert sind. Er glaubte aber nicht, daß hierin eine *Ursache* der Rachitis zu erblicken sei, sondern hielt es mehr für eine Folge. Es schien ihm wahrscheinlich, daß es sich um eine kompensatorische Vergrößerung handle, die möglicherweise mit Unterfunktion einhergehen könne.

Diese Annahme wurde wieder unwahrscheinlich durch die Darstellung des Epithelkörperchenhormons (Parathormone COLLIP): dies Inkret hebt den Kalkspiegel des Blutes, wirkt also darin genau wie das Vitamin D. Bald aber wurde gefunden, daß es die Rachitis nicht heilt. *Die Erhöhung des Kalkspiegels hat also mit der Rachitisheilung nicht notwendigerweise etwas zu tun.* Überzufuhr führt geradezu zu Entkalkung des Knochens, bewirkt also das Entgegengesetzte, wie man zuerst erwartet hatte. Dadurch wurde die Mineraltheorie wieder eingeschränkt.

b) *Die Rolle der Thymus.* „Nach Exstirpation der Thymus erwies sich der Kalkstoffwechsel häufig in einer Weise gestört, daß zwar im Überschuß neues Knochengewebe gebildet wurde, dieses aber nur sehr mangelhaft Kalk aufnahm, so daß Bilder resultierten, die durchaus denen der Rachitis entsprachen“ (SCHMAUS-HERXHEIMER, S. 410).

Dieser Befund schien nun eindeutig Thymushypoplasie als Grundlage der Rachitisentstehung festzulegen. Aber es fand sich, daß bei rachitischen Kindern im Gegenteil besonders oft ein *Status thymico-lymphaticus* vorlag, also gerade das Gegenteil. Wiederum war eine Möglichkeit einer einfachen Erklärung nicht zu erreichen.

c) *Hypofunktion von Thyreoidea und Nebennierenrinde.* Rachitische Veränderungen wurden gelegentlich bei *Myxödem* gefunden; es wurde gleichzeitig erwogen, ob nicht auch Hypofunktion der Nebennierenrinde vorliegen könne (STOELTZNER und SALGE, 1901).

Da nun aber die Thymus im allgemeinen als Antagonist der Thyreoidea betrachtet werden darf, finden wir also Rachitis bei Thymusausfall ebenso wie bei Thyreoideaausfall. Das ist miteinander unvereinbar, wenn man nicht weitere Zwischenwirkungen findet. Verständlich wäre, wenn bei der erwähnten Thymushyperplasie eine Einschränkung der Thyreoidea-Funktion statthaben würde.

d) *Hypervitaminose.* Nach der chemischen Isolierung des Vitamins D entdeckten KREITMAIR und MOLL, sowie PFANNENSTIEL bald die Giftwirkung höchster Dosen. Sie machte sich durch Entkalkung der Knochen, Hypercalcämie und abnorme Kalkablagerung in den Geweben bemerkbar, hat aber mit physiologischen Vorkommnissen nichts zu tun. Sie ist inzwischen auf die Anwesenheit eines zweiten bei Bestrahlung entstehenden Faktors (den „Calcinosefaktor“) zurückgeführt worden (WINDAUS und Mitarbeiter).

e) *Relative Bedeutung des D-Mangels.* Der Nachweis, daß das Fehlen des Vitamins D nicht zu Rachitis führen muß, sondern nur die unspezifische Voraussetzung für ihr Entstehen sein kann, wurde durch KOLLATH geführt: bei den aplastischen Mangelkrankheiten ist die Verabfolgung des Vitamins D ebenso wirkungslos wie sein Fehlen. Es sei hier auch besonders auf die ähnlichen Fragestellungen und Versuche von THOENES verwiesen.

Zu dieser Erkenntnis kommt, daß die Zugabe von D zwar die Verkalkung bei Rachitis heilen kann, daß es aber weder die oft begleitende Anämie beseitigt, noch nachweisbar eine Resistenzsteigerung gegen Infekte bewirkt. Insgesamt wird man heute sagen dürfen, daß die Entdeckung der chemischen Natur des Vitamins D keine Aufklärung des Krankheitsbildes herbeigeführt hat; es hat sich aber sicher erkennen lassen, daß sein Fehlen nicht die einzige Ursache für das Entstehen der Rachitis ist. Und das ist ein großer Vorteil.

Da nun aber fast alle Untersuchungen der letzten Jahre auf dieser unbewiesenen und unbeweisbaren Annahme beruhen, fehlt ihnen sämtlich die Eigenschaft, ein sicheres Ergebnis darzustellen. Ihre Befunde können nur nachträglich an Hand einer anderen Krankheitsauffassung geprüft und umgedeutet werden.

a) Die Lehre von der zusammengesetzten Natur der Rachitis und ihren mehrfachen Ursachen.

Auf Grund meiner Versuche mit Mindestdiäten habe ich in meinen Arbeiten die Rachitis als eine Krankheit erklärt, deren Einzelsymptome auf eine größere Zahl von Ursachen zurückzuführen sind, die in verschiedener Kombination vorkommen können, und nur bei einer bestimmten Kombination zu der eigentlichen Rachitis führen, in anderen Fällen zu rachitisähnlichen Krankheiten und wieder in anderen Fällen zu künstlichen Krankheiten, die nur einzelne Teile des Rachitisgebietes enthalten. Damit ist der experimentelle Beweis für die alte Anschauung von M. B. SCHMIDT und LOBECK geführt, daß Rachitis sich aus Komponenten zusammensetzt, allerdings in umfassenderem Sinne, als es früher gedacht war. Diese Lehre gestattet gleichzeitig, alle oben erwähnten bisher untersuchten Ursachen zu einem einheitlichen Bild zusammenzufassen und sie in das komplizierte Geschehen des Stoffwechsels einzuordnen, das sich aus dem *Verbrauch* (ausgedrückt durch die Redox-Potentiale), *der mesenchymal bedingten Resorption* (unter dem Einfluß des Hormons der Epithelkörperchen) und dem *Regenerationsprozeß* in seinen exogenen und endogenen Teilen zusammensetzt. Nur so schien es möglich, die experimentell begründeten Widersprüche der oben erwähnten Hypothesen zu einer Einheit zusammenzufassen; da solche Widersprüche sich immer dann zu häufen pflegen, wenn von den einzelnen Autoren nur ein Teil der wirksamen Ursachen berücksichtigt ist, hat gewöhnlich jeder Autor für seine Versuchsbedingungen Recht. Es handelt sich nun darum, die Verbindungsbrücken zwischen den einzelnen Annahmen und Befunden ebenfalls experimentell zu schlagen. Wenn ich im folgenden verhältnismäßig wenig Literaturangaben bringe, nur Stichproben, so habe ich das erstens aus Raumersparnis, und zweitens im Interesse einer klareren Übersicht tun müssen. Vielleicht kann in einer späteren Zusammenstellung das Versäumte nachgeholt werden. Es finden sich aber aus den letzten Jahren so erschöpfende Zusammenstellungen (s. Literaturverzeichnis, Anhang), daß mir eine eingehende zusammenfassende Schilderung im Interesse der Übersichtlichkeit der Zusammenhänge wesentlich erschien, als eine abermalige Zusammenstellung nach der alten, wohl jetzt überwundenen Hypothese des D-Mangels als alleiniger Krankheitsursache, gegen die gerade von seiten vieler Kliniker schon oft gesprochen ist. Wenn man therapeutisch von Vigantol zurückgekommen ist, so ist das ein praktischer weiterer Beweis für die hier geübte Kritik.

b) Histopathologie der Malacien.

Die hier vorgetragene Lehre geht von der experimentell begründeten Erfahrung aus, daß die „Rachitis“ nur eine Form von vielen anderen Verkalkungsstörungen ist, die sämtlich unter der von CHRISTELLER vorgeschlagenen Bezeichnung „Malacie“ zusammengefaßt werden sollen. Sie haben die Erkenntnis zur Voraussetzung, daß die Produktion von Knorpel immer das Primäre, das Skeletwachstum Bedingende ist, daß die Knochenbildung immer sekundär ist. Schließlich ist der Nachweis, daß exogene Faktoren die Produktion von Knorpel und Knochenzellen anregen, daß sie ihre Leistung (Bildung von Zwischensubstanz) ermöglichen, und daß deshalb die Anwesenheit dieser beiden Faktoren Voraussetzung für die Produktion der Norm wie des Krankhaften ist,

die Bestätigung der VIRCHOWSchen Lehre: nur neugebildetes Material bildet das rachitische Osteoid. Da ich aber ferner zeigen konnte, daß bei Fortfall dieser Faktoren der andere, aplastische Formenkreis eintritt, in dem schneller oder langsamer die vasculäre und celluläre Resorption vor sich geht, so wird hiermit die gesamte, zur echten Osteoporose (Zerstörung eines vorher festen Knochens) führende Knochenresorption von der Rachitis abgetrennt. Dabei läßt sich feststellen, daß eine schwammartige Knochenneubildung fälschlich auch als „Osteoporose“ bezeichnet wird, und daß bereits bei der pathohistologischen Diagnose eine unzureichende Definition vorliegt. Kein Wunder, daß nunmehr auf der unzureichenden Grundlage chemische Analysen zu den immer wieder gefundenen, aber nicht gelösten Widersprüchen geführt haben. Die Symptome der Rachitis entstehen in folgender Weise:

1. *Knorpelaufreibung.* ERDHEIM hat bereits erkannt, daß „bei Rachitis sowohl der Knorpelanbau, wie der Knorpelabbau gehemmt ist, letzterer in höherem Grade als ersterer; und so kommt es dazu, daß mit der Zeit die Knorpelschicht zu pathologischer Höhe wächst, während die Gesamtlänge des Knochens gegen die Norm zurücksteht“ (l. c. S. 464). Ich habe zeigen können, daß diese *Vertiefung parallel mit dem Nachlassen des Wachstums eintritt*, weil dauernd ein geringer Nachschub erfolgt, während die Resorption erheblich und unregelmäßig gehemmt wird. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um eine *Hemmung der capillären Resorption*; aber auch die Chondroclastenbildung ist herabgesetzt.

v. EULER und RYDBOM haben in ihrer Arbeit über die „rachitisherbeiführende“ Wirkung des Magnesiums Abbildungen wiedergegeben, in denen die Schwere der Rachitis auf die Zunahme der Knorpelsäulenzzone zurückgeführt wird. Aus den oben angegebenen Befunden dürfen wir deshalb schließen, daß es sich hier nicht um eine „spezifisch rachitisproduzierende“ Wirkung des Magnesiums handelt, *sondern um eine unspezifische Herabsetzung der resorptiven Prozesse*. Diese Wirkung ist, soweit die Abbildungen erkennen lassen, auf den Knorpel beschränkt. Wenn also Fische die Einwirkungen besonders zeigen, so ist das bei deren Skeletverhältnissen phylogenetisch verständlich.

Das Symptom der Knorpelaufreibung findet man aber nicht nur bei „Rachitis“, sondern auch bei den anderen Malacien; es ist also nicht spezifisch, ebensowenig wie die Magnesiumwirkung.

Die rachitischen Veränderungen am Knochen sind nach den Abbildungen vom Magnesium unabhängig; *eine Schwäche der cellulären Resorption liegt aber nach meinen Beobachtungen vor*: Nur in den ersten beiden Wochen der Rachitisentstehung findet man noch reichlich Osteoclasten.

Mit dieser langsamen Produktion bei stärker gehemmter Resorption erschöpft sich die Rolle des Knorpels ziemlich. Die Verkalkung der präparatorischen Verkalkungszone wird durch Kalkmangel und D-Mangel gestört. Ihre Folgen sind mechanisch bedingt und gehören nicht an diese Stelle.

2. *Die Störung des Aufbaues am Knochen.* α) Die „osteoiden Malacie“ entsteht wie ein Rückschlag in die Skeletbildung bei den Knochenfischen (Akanthopterygier), wenn die produzierenden Faktoren anwesend sind, wenn infolgedessen Knochengrundsubstanz (aus Körper-, nicht Nahrungsmaterial!), das sog. Osteoid, gebildet wird, aber *keine ausreichende Menge von Knochenkittssubstanz*. Deren Bildung hat die Zugabe von *Phosphaten* zur Voraussetzung und ist deshalb Vorbedingung für die Kalkablagerung. Ohne Phosphate macht sich Kalkzufuhr und Vitamin D nicht bemerkbar.

In der ausgebildeten Form der osteoiden Malacie, wie sie am besten mit der Mehldiät von SHERMAN-PAPPENHEIMER hervorgerufen wird, findet man das massive Osteoid oft wie eine Plombe vor dem Knorpel. Rein mechanisch ist dadurch bereits die Resorption schon gehemmt und es erfolgt die Vertiefung der Säulenzonen. Mit „Rachitis“ hat dies Bild nichts zu tun, obwohl es oft wegen der makroskopischen Ähnlichkeit mit ihr verwechselt wird.

Hier macht sich die einseitige Untersuchungsmethode der letzten Jahre, die sich auf autoptische oder röntgenologische Untersuchungen beschränkt, als schwere Unterlassung bemerkbar: *der Unterschied kann nur histologisch festgestellt werden.* Wenn also chemische Untersuchungen des Phosphatspiegels zu höchst differenten Verhältnissen geführt haben (KOCH und CAHAN, HESS, WEINSTOCK und RIVKIN, MRC 49), so dürfte in der Nichtbeachtung dieser „Phosphor-Rachitis“ und der unzureichenden Unterscheidung die Ursache liegen.

β) Die „fibroide Malacie“ (pseudorachitische Osteoporose [STOELTZNER und SALGE]; Pachyostose [v. NOPCSA]) hat die Anwesenheit der produzierenden Faktoren und von *ausreichend Phosphor* zur Voraussetzung. Nunmehr muß *Kalk fehlen*. Es kommt zu einer schwammartigen Bildung von Knochenlamellen mit „fibroidem Mark“, das aus Osteoblastenzügen besteht. Der Knochen verhält sich färberisch wie ein vorher gut verkalkter, aber dann völlig entkalkter Knochen, unterscheidet sich dadurch vom „Osteoid“. Echte osteoide Säume kommen nicht vor. Da diese Veränderung meist mit Wachstum einhergeht, wenigstens in den höchsten Graden, fehlt die Knorpelaufreibung. Der Knochen wurde von STOELTZNER und SALGE richtig als „potentiell kalkhaltig“ bezeichnet; die Bildung fälschlich als „Osteoporose“ (s. o.).

γ) Mischt man nun, bei Anwesenheit der produzierenden Faktoren, Phosphor und Kalk in verschiedenem Verhältnis, etwa nach dem Vorgehen von MCCOLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY und PARK (1921) oder durch einseitige *Vordiaten* (Phosphor-, bzw. Kalkarm, KOLLATH), dann erhält man *Übergänge zwischen diesen beiden „künstlichen Krankheitsbildern“*, wie sie auch beim Menschen vorkommen. *Haben wir nun wenig Phosphor bei reichlich Kalk, so entstehen die „osteoiden Säume“, die für Rachitis typisch sind* (je breiter, desto schwerer die Krankheit [ERDHEIM]); *haben wir aber reichlich Phosphor bei wenig Kalk, so entstehen die „rachitisähnlichen Krankheiten“*, die ebenfalls oft als „Osteoporosen“ fälschlich beschrieben werden. Gleichzeitige Störung der vasculären Resorption führt zu Knorpelaufreibungen.

Keine dieser Krankheiten zeigt scharfe Grenzen; daher haben sich auch keine sicheren chemischen Kennzeichen finden lassen.

Die Knorpelaufreibung, als Folge der gehemmten Resorption, ist allen diesen Bildern gemeinsam, sie ist also völlig unspezifisch.

Rachitis ist also keine einheitliche Krankheit, sondern nur eine Krankheitsbezeichnung für ein Syndrom, dessen Ursachen infolge der Lebensbedingungen und -gewohnheiten der Menschen besonders leicht beim Wachstumsalter zusammentreffen.

Die Rolle der produzierenden Faktoren. Von ihrer Menge und ihrem Wirksamwerden hängt also die Stärke der krankhaften Bildung ab. Insofern ist sie exogen bedingt. Nun aber besteht bei beiden auch mit größter Wahrscheinlichkeit ein *endogener Einfluß*; für die Zellneubildung läßt er sich nach den Versuchen von ASHER mit dem „Thymocrescin“ in Zusammenhang bringen.

a) *Rolle der Thymusdrüse.* Die Thymusdrüse ist nach DU CASTEL bei Rachitis meist hyperplastisch, könnte also eine verstärkte Wirksamkeit aufweisen. Sie

enthält neben wachstumsfördernden auch -hemmende Faktoren, die durch Acetonextraktion zu beseitigen sind. Erst dann kann man den wasserlöslichen Faktor von ASHER erhalten. Der Faktor wirkt aber nur, wenn er in der Diät fehlt (ASHER gab eine Kost, die den hitzestabilen Faktor nicht enthielt: Stärke, Palmin, Fleisch, Salzgemisch, MACALLUM). Gab ich in meinen ganz ähnlichen Diäten *Körner* hinzu, dann trat intensives Wachstum ein, ebenso, wie wenn ASHER den *Thymusextrakt* verabfolgt. Da der hitzelabile Faktor der Zelleistung im Fleisch vorhanden ist, kann es sich also nur um den Faktor der Zellneubildung handeln. Wir haben demnach die *Thymusdrüse wohl als Umschaltstelle für den Faktor der Zellneubildung zu betrachten* und können diese Methode einseitiger Diäten zur chemischen Isolierung des Hormons wie des Faktors benutzen. Ohne diesen Faktor bekamen die Tiere „Rachitis“, deren feinere histologische Veränderungen aber nicht angegeben sind.

b) *Bedeutung der Phosphate.* Osteoid enthält nach HINTZSCHE und WERMUTH wenig Phosphate; die mangelhafte Ausbildung von Kittsubstanz steht wohl damit in Zusammenhang. Die Phosphate entstammen meist der Nahrung, können aber auch aus Depots des Körpers vorübergehend benutzt werden.

c) *Bedeutung des Kalks.* Bei Rachitis findet man gewöhnlich einen niedrigen Serum-Kalkgehalt. Bei Verabfolgung von Vitamin D steigt der Kalkspiegel; hier handelt es sich um eine *exogene Aufnahme* von Nahrungskalk, die unter dem Einfluß des Vitamins D erfolgt. Nach KÜHNAU und STEPP erhöht Vitamin D die Permeabilität der Darmepithelien für Kalk, erleichtert die Resorption von Phosphor und Kalk und aktiviert die phosphatabspaltenden Fermente. Uns fehlt bisher noch ein chemisches Kennzeichen dafür, ob eine Kalkerhöhung im Serum von außen oder durch inneren Abbau entstanden ist (endogene Erhöhung des Kalkspiegels).

Nunmehr können wir die Ursachen, die zu Rachitis, zu rachitisähnlichen Krankheiten und zur Norm führen, annähernd übersehen:

1. Faktor der Zellneubildung.
2. Umschaltung in Thymus.
3. Faktor der Zelleistung.
4. Dessen Umschaltungsstelle unbekannt.
5. Produktion von Zellen (Knorpel, Osteoblasten).
6. Produktion von Zwischensubstanz: a) Knorpel, b) Osteoid.
7. Einlagerung von Kittsubstanz bei Anwesenheit von Phosphaten.
8. Verkalkung unter D-Einfluß.

Wird diese Kette im Anfang unterbrochen, so hören alle regenerativen Prozesse auf, es kommt zu den aplastischen Krankheitsbildern. Mit jedem neu hinzukommenden Faktor treten neue Krankheitsbilder auf, von denen eine bestimmte Mischung (wenig P viel Ca) zu der „Rachitis“ führt, bis schließlich bei Anwesenheit aller notwendigen Stoffe die Norm entstehen kann.

Daraus folgt: *Fehlen des Vitamins D ist nicht einmal die Voraussetzung für die Entstehung der „Rachitis“, sondern Phosphatmangel ist wesentlicher. Alles, was an krankhaften Bildungen entsteht, wird nicht durch das Fehlen, sondern durch die Anwesenheit anderer Stoffe bestimmt.* Das ist nun eine ganz andere Ätiologie der Rachitis als es bisher schien. Sie umfaßt aber noch nicht alles. Denn bisher haben wir nur das Vitamin D, Phosphor, Kalk und eine Teilfunktion der Thymusdrüse für den krankhaften Produktionsprozeß untergebracht. Es fehlt nun noch die Erklärung, weshalb Hypoplasie von Thyreoidea, Nebennierenrinde, und die Epithelkörperchen Vergrößerung eine Rolle spielen können.

c) Die Störung der Resorption als Ursache für das Bestehenbleiben der vorher entstandenen rachitischen Veränderungen.

1. Eine *Schwäche des Stoffwechsels* wurde von STOELTZNER und SALGE angenommen (s. o. Thyreoidemangel, Funktionsschwäche der Nebennierenrinde). Die Frage ist bisher noch nicht eingehend studiert worden. Ihre Bedeutung erhellt aus folgenden Versuchen:

Gibt man zu einer Rachitisiät (Fleisch-Talg-Diät) einen C-haltigen Citronensaft, so entsteht nicht die Norm, sondern eine *Atrophie* unter Lebensverkürzung. Die Produktion ist also nun wesentlich schwächer als die gesteigerte Resorption. Umgekehrt: Gibt man das Vitamin B₁ in wirksamer Dosis, so entsteht eine besonders massige Osteoidbildung. Nach DODDS (F 312) findet man gelegentlich bei Rachitis eine Pankreasstörung mit Fettgehalt in Faeces, mangelhafter Fett- und Kalkresorption. Es sei dazu auf die Folge isolierter Verabfolgung von B₁ verwiesen (verminderter Blutzerfall, verminderte Gallensekretion) (S. 413).

Nach meinen Beobachtungen bei den aplastischen Diäten steigert das C den Verbrauch, während B₁ hemmt (beides unter Veränderung der Redox-Potentiale). Wir haben daraus in der Tat zu schließen, daß eine stark gehemmte Resorption vorliegt, die nun ebensogut auf C-Mangel, wie überreiche Anwesenheit von B₁ zurückgeführt werden kann. Welcher Art sie ist, läßt sich noch nicht entscheiden. Mit Sicherheit aber läßt sich bereits sagen, daß jede der beiden Störungen auch beim Bestehenbleiben der Rachitis von Veränderungen der Redox-Potentiale begleitet sein muß, denn C und B₁ beeinflussen sie ja beide (s. auch die kürzlich erschienene Arbeit von OPPENHEIMER).

Eine Schwäche der Oxydoreduktionen liegt also sicher vor, so daß die weitere Rachitisforschung hier einzusetzen haben wird. Die Fragen lauten: *Welcher Art ist die Veränderung der Redox-Potentiale? Wie wirkt sie sich für den Regenerationsprozeß und wie für den Resorptionsprozeß aus?* Aus der einfacheren Aufklärung bei den aplastischen Krankheiten dürfte die Antwort zu gewinnen sein.

Diese Befunde lassen die rachitisproduzierende Wirkung von Mehlsuppen verständlich erscheinen: Anwesenheit des Faktors der Zelleistung, C-Mangel und verhältnismäßiger Reichtum an B₁.

Es sieht bisher so aus, als ob im wesentlichen die Resorption durch diese Veränderung der Redox-Potentiale betroffen sein wird, wie aus den folgenden Befunden hervorgeht:

2. *Die Bedeutung der Epithelkörperchen.* Das Parathormone COLLIP führt zu einer Erhöhung des Serumkalks, heilt aber nicht die Rachitis. Im Gegenteil wirkt Überdosierung entkalkend, weil die celluläre und vasculäre Resorption gefördert wird. Eine solche Steigerung der Resorption muß nach allem bisherigen dem Bestehenbleiben einer Rachitis direkt entgegenwirken. Daraus folgt, daß die *Vergrößerung der Epithelkörperchen nicht von einer Funktionssteigerung begleitet sein kann, sondern nur eine funktionell unzureichende kompensatorische ist.* (ERDHEIMS Annahme ist also richtig gewesen.)

Die Verwandtschaft des Hormons mit dem Vitamin A macht nun verständlich, wenn das Vitamin A dem Vitamin D entgegengesetzt wirken kann (s. vor allem die Arbeiten von THOENES).

Demnach ist die Vergrößerung als letzte Folge der Störung aufzufassen, die aber nicht ausreicht, das krankhafte Gewebe zu beseitigen.

Das ungelöste Problem ist nun also, auf welche Weise die Schwäche des Stoffwechsels diese Unterfunktion der Epithelkörperchen herbeiführt. Hier liegt wahrscheinlich die Verbindung zwischen der Thymushyperplasie, die der Thyreoideafunktion entgegenwirkt; die Schwäche des Stoffwechsels könnte sich sehr wohl als Folge einer solchen Thyreoidstörung herausstellen, ganz in dem Sinne, wie STOELTZNER und SALGE es früher angenommen haben. Auch die Nebennierenrinde, aus der sich ja das Vitamin C gewinnen läßt (v. SZENT-GYÖRGYI) kann hier eingeschaltet sein. Und insgesamt sehen wir als Folge der Störungsreihe eine Schwächung der Resorption, wodurch wir zu dem Grundsymptom des Bestehens der Rachitis gelangen, zu der gehemmten Resorption.

Daß hier auch Acidose (durch Positiverwerden der Redox-Potentiale), oder Schwermetalle (Kupfer) durch Antagonismus zur Thyreoidea (HESSE und Mitarbeiter) für die Erklärung in Betracht kommen, sei kurz erwähnt.

Die Osteodystrophia fibrosa. Überzufuhr des Parathormones bei sonst normaler Ernährung führt zu gesteigertem Knochenabbau mit unvollkommenem Ersatz durch fibroides Mark, das nicht genügend echten Knochen produzieren kann (JAFFÉ, BOGDANSKI und BLAIR, JOHNSON). Hier haben wir also eine Umkehr des Verhältnisses zwischen Produktion und Resorption. Die Therapie dieser Krankheit wird man von dieser Seite her anfassen müssen. Vielleicht hilft Zufuhr des ASHERSchen Thymocrescins? Vielleicht wird aber auch noch Hypophysenvorderlappenhormon gegeben werden müssen, dessen eosinophile Zellen nach ERDHEIM die Zellproduktion im Knorpel anregen. Vielleicht aber handelt es sich um eine Hypofunktion jenes hypothetischen Organs, an der der Faktor der Zelleistung seine Umschaltung erfährt? Da diese malacischen Krankheiten meist mit Hyperplasien einhergehen, aber mangelhaft Knochen bilden, ist letzterer Zusammenhang der wahrscheinlichste. Aussichtsreich erscheinen als Grundlage für die Therapie-Versuchsanordnungen, in denen der künstliche Hyperparathyreoidismus durch die zu prüfenden Substanzen aufgehoben wird.

Der Anstieg des Serumkalks bei Zufuhr des Parathormones ist also ganz anders zu bewerten, als der Anstieg bei D-Zufuhr. Hier wird man von chemischer Seite nach Kennzeichen des exogen und des endogen entstammenden Kalks suchen müssen; findet sich bei letzterem gleichzeitig ein Phosphatanstieg? Es wäre möglich.

Folgerungen für das Studium der Rachitis. Bei diesen Zusammenhängen sehen wir nun, daß die im Anfang erwähnten Ergebnisse sämtlich nur immer einen Teil der Zusammenhänge erfaßt haben:

Die Bestimmung des Kalkspiegels im Serum läßt nicht erkennen, woher er stammt. Die Bestimmung des Phosphorspiegels läßt die Unterscheidung der verschiedenen malacischen Formen unberücksichtigt. Die makroskopischen, auch die Röntgenmethoden lassen die ausschlaggebende Charakterisierung der feineren Histologie nicht auswirken und lassen nur die Verkalkung erkennen. Eine rein endokrine Theorie berücksichtigt nicht, daß die produktive Seite in erster Linie exogen angeregt wird, und auch exogen in der Ausbildung ermöglicht wird. Eine Bewertung einer gefundenen Drüsenvergrößerung ohne Bestimmung der funktionellen Leistung ist unzureichend. Und vor allem: Das Fehlen eines Nahrungsfaktors ist immer und bei allen Avitaminosen die unspezifische Ursache und die Art der entstehenden Symptome wird durch Zusatzursachen ganz anderer Natur herbeigeführt. *Die Lehre der Avitaminosen als ausschließlicher Mangelkrankheiten läßt sich also nicht mehr aufrecht erhalten. Wenn die Rachitis die kompliziertesten Bildungen hervorbringt, so liegt das daran, daß hier fast die ganze Reihenfolge der Faktoren bei der Ausbildung sowohl wie bei der Resorption wirksam werden kann.* Nur so ist die unendliche Mannigfaltigkeit der Formen ätiologisch zu verstehen.

Wenn wir versuchen, durch Beeinflussung eines Symptoms, oder durch Einführen einer Ursache, z. B. Parathyreidektomie, die Fragen zu lösen, so

können wir die Befunde nur auf diesem Hintergrunde beurteilen, daß nämlich ein Ausfall des Epithelkörperchenhormons bei geschwächtem Stoffwechsel eine ganz andere Folge haben kann als bei normalen Aufbaumöglichkeiten. *Wir müssen also, um die Rolle der einzelnen Hormone in der Entstehung der Mangelkrankheiten kennen zu lernen, sie sämtlich bei den verschiedenen „Mindestdiäten“ vergleichsweise ausprobieren, sowohl ihren Mangel, wie ihren Überschuß. Normaldiät allein reicht nicht aus.*

Daß es möglich ist, diese Kombinationen zu untersuchen, geht aus manchen bereits erschienenen Arbeiten hervor; diese erfassen aber, wie oben gesagt, immer nur einen Teil der wirksamen Kombinationen. Der Antagonismus zwischen Thymus und Parathormone, in dem Thymusextrakt den Ca-Anstieg durch Parathormone hemmt [NITZESCU und BENETATO (1932)], müßte ebenso in seinen histologischen Auswirkungen studiert werden, wie die Versuche von COMEL (1931): Große Dosen bestrahlten Ergosterins vor der Parathyreoidektomie verhindern das Auftreten von Tetanie und den übrigen funktionellen Symptomen. Ebenso, wenn man bestrahltes Ergosterin nach der Operation beim ersten Auftreten der Ausfallserscheinungen gibt. Nachträgliche D-Gaben können allerdings nach HESS, WEINSTOCK und RIVKIN den Kalkspiegel nicht mehr heben.

Besonders hat die Hypervitaminose interessiert, die nach HARRIS und MOORE, sowie HARRIS und STUART (B 180) zu Thymusatrophie führt. Auch hier vermißt man die histologische Knochenuntersuchung. Nach COPPO (1933) zeigen dagegen thymektomierte Kaninchen verminderte Giftwirkung des bestrahlten Ergosterins; die Knochenveränderungen, die nach der Entfernung auftreten, werden durch D nicht mehr geheilt. Der Kalkspiegel wird nicht, wohl aber der Phosphorspiegel gehoben. Erwähnt seien auch die Arbeit von BRAND, HOLTZ und PUTSCHAR, die trotz mancher Ähnlichkeiten zwischen D und dem Calcinosefaktor einen verschiedenen Wirkungsmechanismus annehmen. Wenn TAYLOR, WELD, BRANION und KAY (1931) (MRC 66) die Hypercalcämie bei hohen Dosen bestrahlten Ergosterin, auf eine vermehrte Leistung der Epithelkörperchenfunktion zurückführen wollen, so müßte man eine vermehrte Osteoklasie finden. Auch hier fehlen histologische Untersuchungen. Bevor das nicht geschehen ist, kann man die Hypercalcämie als unzureichende Verwertung auffassen bei übertriebener Aufnahme. Überall wird hier die Histologie maßgebend in die Krankheitsforschung eingreifen können, wenn die einzelnen Symptome in ihren Ursachen weiter studiert werden.

Die *Schwangerschaftsosteomalacie* führt noch größere Komplikationen hinzu; mir scheint, als ob zu ihrer Aufklärung die genauere Analyse der Vitamin E-Wirkung noch notwendig sein könnte.

Folgen der Mineralstörung im Serum. Für die Reaktion der Gewebe gegenüber dem Kalkgehalt des Serums ist es voraussichtlich belanglos, ob exogene oder endogene Zufuhr erfolgt, ob das Sinken durch Ausscheiden in die Knochen oder in den Nieren erfolgt. Daher kann Tetanie bei beiden Ursachen auftreten. Es handelt sich aber hier um Folgezustände, die nur indirekt mit der Wirkung der Vitamine und Drüsen zusammenhängen. Vielleicht hat GYÖRGY recht, wenn er die Tetanie als Folge der Hypocalcämie, die Rachitisentstehung auf Hypophosphatämie zurückführt. Diese Deutung würde mit der hier vertretenden Auffassung der Ätiologie der Rachitis bestens übereinstimmen, wobei allerdings sowohl für die Hypocalcämie wie für die Hypophosphatämie noch die ganze hier beschriebene andere Ursachenreihe hinzukommt. In deren Korrelation liegt der eigentliche Kernpunkt des Problems.

3. Das Fehlen des Vitamins E.

Unter den übrigen Vitaminen nimmt das E eine besondere Stelle ein, da es vielleicht ganz speziell lediglich auf die Ausbildung der Sexualorgane beim wachsenden, auf deren richtige Funktion beim Erwachsenen wirkt. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, daß es ebenfalls ein Komplex ist, ebenso wie die anderen Faktoren (s. den chemischen Teil).

Beim *befruchteten Weibchen* führt sein Fehlen erst in einem späteren Stadium zum Absterben und zur Rückresorption des Embryos. Bis zum 8. Tage verläuft bei Ratten die Schwangerschaft normal, die Ovarien sind unbeschädigt, Befruchtung, Eitransport und Einbettung verläuft normal. Am 8. Tage zeigt der Fetus die ersten Zeichen verzögerter Entwicklung, am 12. Defekte am Blutsystem in Leber, Mangel an Blutinseln im Dottersack. Der Tod erfolgt am 13. Tage, die Rückresorption ist am 20. Tag vollendet. Die dadurch eintretende Sterilität ist nicht unheilbar wie beim Männchen. Die Ovarien bleiben normal.

Bei den *Männchen* haben wir zunächst anfängliche Fruchtbarkeit, dann Sterilität mit Veränderungen der Testes und des Ejaculats: dabei finden sich anfangs unbewegliche, aber noch normal gebildete Spermatozoen; sodann geht der Kopf verloren, es entwickelt sich beträchtliches Cytoplasma an einem Ende, die dichtgewundenen Schwänze sind tief färbbar mit Hämatoxylin. In den Tubuli findet sich alsdann eine Degeneration; zuletzt sind die Testes klein, pigmentiert, weniger als $\frac{1}{3}$ des Normalgewichts messend.

Die Nebennieren, Thyreoidea, Pankreas, Leber, Milz, Lymphdrüsen sind unverändert. Angaben über das Verhalten der Knochen fehlen. Heilung der Testikeldegeneration ist in den ersten 7 Monaten noch möglich, aber nur etwa $\frac{1}{4}$ der Tubulimenge wird regeneriert.

Es sind also eigentlich *zwei ganz verschiedene Formenkreise*, die hier auf ein Vitamin zurückgeführt werden. Demnach ist es sehr unwahrscheinlich, daß in beiden Fällen der gleiche Faktor wirksam ist. Es ist zu schwer verständlich, daß die Hemmung des blutbildenden Systems beim Embryo die gleiche Ursache haben soll wie die Degeneration der Tubuli in den Testes. Teilweise aus dieser Überlegung heraus hat SURE (1926 [B 512]) wohl die Annahme ausgesprochen, daß das E aus zwei Teilen bestehe, einem Antisterilitätsfaktor und einem milchtreibenden Faktor. Letzterer ist nun kaum als einheitlich anzusehen. Beim Menschen wenigstens wird die Milchsekretion nach der interessanten Beobachtung von MATHIAS, FELS und HEIDRICH von den *Chorionzellen und LANGHANS-Zellen angeregt, wirkt aber über die Hypophyse (Hauptzellen?)*.

Als dritter Wirkungsteil kommt noch die Wirkung auf den Eisenstoffwechsel hinzu (McCOLLUM, 1927).

Alle diese Dinge sind so verschieden, daß es wahrscheinlich noch anderer Versuchsanordnungen bedarf, um die Verhältnisse zu entwirren. Wenn MATTILL (B) zwei Typen der Diätsterilität unterscheidet, eine durch A-Mangel und eine durch E-Mangel (Implantationsstörung), so reicht das auch nicht aus. In eigenen Versuchen (12) habe ich z. B. feststellen können, daß das *Vitamin E nicht die geringste Wirkung ausübt, solange die produzierenden Faktoren fehlen*. Ebenso wenig wie bei A und bei D macht sich dann seine Anwesenheit, wie sein Fehlen bemerkbar. Hier haben wir also einen weiteren übergeordneten Faktor, der ebenfalls volle Atrophie der Keimdrüsen herbeiführt. Wo wir also eine atypische Atrophie finden, dürfen wir sie wohl zunächst auf das Mißverhältnis von Neubildung und Verbrauch zurückführen. Es wurde oben erwähnt, daß z. B. bei B-Mangel eine Atrophie der Ovarien und Testes eintritt (McCARRISON, DRUMMOND [B]); dieser Angabe gegenüber hat EVANS, 1928 (B) betont, daß B-Mangel keinen Einfluß habe; doch ist ihm die übergeordnete Bedeutung der produzierenden Faktoren entgangen. FINDLAY (B) fand Atrophie der Genitalorgane bei Reistieren und Hungertieren, mit und ohne B-Zulage. BERRY und KOLLMAN nahmen als Ursache verlängerte Unterernährung an. MARRIAN und PARKES, 1928 (B) bezeichnen die Hodendegeneration der Tauben nicht als reine Hungerfolge, weil eine reichliche B-Mangeldiät bereits zu einer Zeit schwere Veränderungen zeige, wo das Körpergewicht belanglos gesunken ist. Tauben mit Hunger, aber B-Zugabe, zeigten keine so schweren

Degenerationen. Auch hier ist kein reines B₁ verwendet, die Schlüsse sind also ohne Beweiskraft. Kontrollgruppen mit B und Hunger zeigten normale Testes. Es bestehe konstante und deutliche Verminderung von Umfang und Gewicht bei B-Mangel, B₁ sei wichtiger für Testikel als B₂. Eine Heilung dieser Degeneration tritt schnell ein. Hierin könnte ein grundlegender Unterschied gegenüber den E-Mangel liegen.

MATTILL (B) wiederum sagt, nicht B-, sondern E-Mangel sei das wesentliche: 13 reife, normale Ratten zeigten Sterilität nach 3 Wochen komplettem Entzug von B, nur 1 nach 4—8 Wochen leichte Degeneration beim Tode. Von 14 gleichartigen Tauben, mit verschiedenen B-Mengen, zeigte ebenfalls nur eine Degeneration; die Nebenhoden enthielten normale Spermien. Auch hier ist die Bedeutung des übergeordneten Faktors nicht beachtet. MATTILL erklärt Sterilität als *Folge niedrigen Stoffwechsels!* VERZAR fand erniedrigten Grundumsatz (1931).

MASON (MRC 107) hinwiederum beobachtete bei B-Mangel schrittweise Degeneration und Abstoßung der Keimepithelien, komplett in 35—50 Tagen. Die Keimzellen verschwänden in umgekehrter Reihe wie die Bildung (s. auch MATTILL, EVANS und BURR, JUHASZ-SCHÄFFER, 1931, MATTILL, CARMAN und CLAYTON, 1927 [B]).

Versucht man, sich auf Grund der vorliegenden Angaben ein Bild von den Zusammenhängen zu machen, so fehlt einem vor allem ein spezifischer Befund, der die Atrophie bei E-Mangel von den Atrophien auf anderer Basis unterscheiden ließe. Vielleicht liegt dieser in der *mangelhaften Regenerationsfähigkeit*, obwohl bei vorgeschrittenen Avitaminosen anderer Symptomatologie diese gleiche Erschwerung der Therapie vorliegt. Ich erinnere nur daran, daß oft Keratomalacie trotz bester Ernährung nicht mehr aufzuhalten ist.

So müssen wir wohl oder übel diese Auswirkungen des „Vitamins E“ vorläufig noch trotz der zahlreichen Arbeiten mit einer Frage beschließen, der Frage nach dem spezifischen Angriffspunkt des E-Mangels bei beiden Geschlechtern und der Aufklärung, weshalb dieser Angriffspunkt bei den Geschlechtern verschieden erscheint.

Einwirkung auf Hormone. Vielleicht wird auf diesem Gebiet, wie auf kaum einen anderen, lediglich die chemische Untersuchung die Fragen beantworten können. Vergleichende Wirkungen von E-Verabreichung, Hypophysenvorderlappenextrakt, Follikelhormon sind hier anzustellen. Sie sind aussichtsreich.

Das Follikelhormon hat bekanntlich folgende Wirkungen:

1. Eintreten der Brunst und Aufbau der Uterusschleimhaut. 2. Steigerung des Uteruswachstums. 3. Wiederherstellung der Sexualität bei alten Tieren (Verjüngung). 4. Wirkung auf die Milchdrüsen. 5. Antimaskuline Wirkung.

COWARD, KEY und MORGAN (B 213/4) vergleichen das Fehlen des fettlöslichen Wachstumsvitamins mit dem Fehlen des Follikelhormons: man findet genitalen Infantilismus, Verlust der Sexualinstinkte, Fehlen des Lactationsvermögens, Sistieren des Oestrus. Dieser Faktor ist auch für die Männchen notwendig (COWARD).

Hier scheinen direkte Beziehungen zu den Stoffen in Pflanzen zu bestehen, die in weiblichen Blüten, Hefe, Mehl, Kartoffeln, Pflanzenölen als Substanzen von Keimdrüsenhormoncharakter gefunden sind (BUTENANDT), JAKOBI: in Palmkernextrakt; ASCHHEIM auch in Rohpetroleum. Und von hier führen auch wohl die Wege zu dem „Auxin“ von WENT und KÖGL, das ebenfalls in Fetten (Erdöl), aber auch in Ovarien, Placenta, Tumoren vorkommt; auch an die Wuchsstoffe von MASCHMANN ist zu denken.

Die Entscheidung wird hier vor allem durch die Tatsache erschwert, daß der Faktor nicht direkt, sondern über die Hypophyse (Vorderlappen) wirkt. VERZAR, 1931: E-Konzentrate, intraperitoneal, verursachen eine Genitalhyper-

trophie, ähnlich jener, die der Injektion von Vorderlappenhormon folgt. Man nimmt die *basophilen* Zellen als Produzenten an (MRC 109). Es sei deshalb zur Bildung des Vorderlappenhormons notwendig. Auch der Mangel des fettlöslichen Wachstumsvitamins (COWARD) sei durch Hypophysenvorderlappenimplantation sofort zu heilen (EVANS und SIMPSON [B]); hiermit verabreicht man aber viele andere Stoffe, z. B. den Faktor der Zellneubildung! VERZAR und KOKAS machten 1931 darauf aufmerksam, daß männliche Ratten, mit E-Mangel aufgezogen, ein seidenartiges Fell haben, ähnlich kastrierten Ratten, das nach Vorderlappenhormon den normalen, borstigen Charakter annimmt. (Es wurde Prolan gegeben.) VERZAR fand ferner, daß Überdosierung des E ähnlich Prolangaben, vorzeitigen Oestrus und Genitalhypertrophie auslöst.

ABELIN und WIDMER fanden, daß Thyreoideasubstanzfütterung oder Thyroxin den Brunstzyklus unterdrückt. Nach Vorfütterung mit vitamin- und lipidreicher Kost, träten diese Störungen des Oestrus aber nicht mehr auf. Hier wäre das Gegenstück zu der Annahme, daß eine Herabsetzung des Stoffwechsels notwendig bei E-Mangel sei.

Beurteilung. Trotz vieler Arbeiten ist dieser E-Komplex noch am wenigsten geklärt. Wahrscheinlich greifen hier noch mehrere, nicht genau zu definierende Substanzen ineinander über. Knochenuntersuchungen über etwaige Schäden fehlen.

Schluß. Folgerungen für die Bakteriologie.

Die Ätiologie der Mangelkrankheiten ist also eine viel kompliziertere, als man bisher annahm. Wo von Bakteriologen und Epidemiologen Resistenzherabsetzungen auf Fehlen einzelner Vitamine zurückgeführt wurden, ist durchweg eine Korrektur der Anschauungen notwendig. So ist jetzt erklärlich, weshalb das Vitamin D z. B. nicht heilend auf den Ablauf der Tuberkulose wirken kann. Andererseits erfordert die Untersuchung des A-Komplexes ganz andere Methoden: das Studium der Beseitigung von Abbauprodukten im Körper. Am wichtigsten ist indes das Gebiet der Stoffwechselintensität.

Wo wir Veränderungen in dieser finden, wie bei C-, B₁- und B₂-Störungen, haben wir es *samt und sonders mit Veränderungen der Redox-Potentiale zu tun*, deren Bedeutung auch für die Bakterienzüchtung langsam erkannt zu werden beginnt, besonders in letzter Zeit (KLUYVER), deren *Zusammenhang mit der Gewebsatmung und dem Vitaminmangel von mir seit mehreren Jahren betont wird*. Hier gelten die gleichen Prinzipien für die niedrige Einzelzelle wie für den komplizierten höheren Organismus, nur daß sie bei letzterem mannigfaltiger ausgebildet sind. Phylogenetische Prozesse (Aktivierung von Fermenten durch Vitamine, Entstehung von Hormonen aus Vitaminen) spielen hier wohl die ursächliche Rolle.

Ich habe oben gezeigt, daß *auch die Rachitis indirekt unter den Folgen dieser Redox-Potentialveränderungen bestehen bleibt*, und daß hier, nicht in erster Linie beim Kalkmangel die Therapie ansetzen muß, wenn wir eine *volle Kräftigung* des Körpers haben wollen. Es wäre leicht, von hier aus die Möglichkeiten anzugeben, wie die lokalen Infektionen von dieser Grundlage aus ebenfalls experimentell studiert werden können. Bereits in einer früheren Arbeit habe ich darauf hingewiesen, daß z. B. die *Tuberkulose mit einem Verlust der lebenswichtigen anaeroben Potentiale einhergeht*. Ich habe

ferner 1929 zeigen können, daß biogene Amine solche Veränderungen herbeiführen können, daß sie aber auch umgekehrt ein Negativerwerden bewirken können, z. B. unspezifische Eiweißtherapie mit Amin-haltigen Peptonen. Hier handelt es sich um *anaerobe Eiweißspaltprodukte oder um Stoffwechselprodukte von Bakterien*, von denen die ersteren wohl aus dem Eiweiß, die zweiten aus Aminosäuren zu entstehen pflegen. Nachdem nun die gesamten Avitaminosen auf diese gleiche Formel der Redox-Potentiale gebracht sind, nachdem wir wissen, daß Veränderungen mit einer ausgesprochenen Empfänglichkeit für Infektionen einhergehen können, dürfte es mit dieser nun gewonnenen klaren Fragestellung des *Zusammenhanges von anaeroben Eiweißzerfall mit Infektion* möglich sein, den Zusammenhang zwischen Ernährung und Infektion genauer und intensiver zu studieren als bisher.

Literatur.

Für die ältere Literatur dienten vorzugsweise die bisher erschienenen Zusammenfassungen als Grundlage. Die dort angeführten Arbeiten sind im Text durch Buchstaben und Seitenzahlen kenntlich gemacht, um das Literaturverzeichnis kürzer zu halten.

Zusammenfassungen.

- ETHEL, BROWNING: The Vitamins. Monographs of the Pickett-Thompson Research Laboratory, Vol. 1, September 1931. London, By Baillière, Tindall and Cox. 7. and 8. Henrietta Street, Covent Garden, London W. C. [Abkürzung: (B)].
- FALTA, W.: Die Erkrankung der Blutdrüsen, 2. Aufl. Wien u. Berlin: Julius Springer 1928 (Fa).
- FUNK, C.: Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1924 (F).
- KÜHNAU u. STEPP: Vitamine und Hormone. Münch. med. Wschr. 1933, 87 (KSt).
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL: Vitamins: a survey of present knowledge. Compiled by a Committee appointed jointly by the Lister Institute and Medical Res. Council, London, publ. by His Maj. Stat. Office 1932. Spec. Rep. Ser. No. 167. Code Number 45—5—67. (MRC).
- MORGULIS, S.: Hunger und Unterernährung. Eine biologische und soziologische Studie. Berlin: Julius Springer 1923 (M).
- THOMAS, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit (vor und nach der Geburt). Jena: Fischer 1926 (Th).

Einzelarbeiten.

- AALSMEER: Über den Einfluß der Lugollösung auf den Adrenalineffekt bei Basedow und Beriberi. Klin. Wschr. 1932, 2111.
- ABELIN (1): Ernährung und Schilddrüsenwirkung. I. Einfluß des Casein auf den hyperthyreotischen Stoffwechsel. Biochem. Z. 228, 115 (1930).
- (2): III. Mitteilung. Über den Einfluß bestimmt zusammengesetzter Nahrungsmischungen auf den hyperthyreotischen Stoffwechsel. Biochem. Z. 228, 211 (1930).
- (3): IV. Wirkung des Schilddrüsenhormons bei normaler, ausreichender und speziell zusammengesetzter Ernährungsart. Biochem. Z. 242, 385 (1931).
- (4): V. Zur Frage der Fleischwirkung bei der experimentellen Hyperthyreose. Biochem. Z. 242, 411 (1931).
- (5): Einfluß des Dijodtyrosins auf den hyperthyreotischen Stoffwechsel. Biochem. Z. 233, 489 (1931).
- KNÖCHEL u. SPICHTIN: II. Mitteilung. Über die Bedeutung der Vitamine für den Verlauf der experimentellen Hyperthyreose. Biochem. Z. 228, 189 (1930).
- u. PARHON: Über die Anwendung des Dijod- und Dibromtyrosins bei der Hyperthyreose. Klin. Wschr. 1932, 1455.
- u. WEGELIN: Über den Einfluß des Dijodtyrosins auf die Schilddrüsenaktivität. Klin. Wschr. 1932, 2103.

- ASHER: Der Einfluß der Thymus auf das Wachstum und die Herstellung eines wirksamen Thymusstoffes Thymocrescin. *Endokrinol.* **7**, 321 (1930).
- BELFANTI ed ARNAUDI: Sur une Lécithase du pancreas produisant la lysocithine. *Boll. sez. ital. Soc. internat. Microbiol.*, Nov. 1932, H. 11.
- BRAND, HOLTZ u. PUTSCHAR: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über den Calcinosefaktor und das Nebenschilddrüsenhormon. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **167**, 113 (1932).
- BUTENANDT u. STÖRMER: I. Über isomere Follikelhormone. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 129 (1932).
- — u. WESTPHAL: Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Follikelhormons. I. Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 149 (1932).
- CHRISTELLER: Die Formen der Ostitis fibrosa usw. *Erg. Path.* **20**, 2. Abt., 1. Teil. München: J. F. Bergmann 1923.
- COLLAZO u. PI SUNER BAYO (1): Die Wirkung des Vitamins B und des Insulins auf die Störungen des Kohlehydratwechsels bei der B-Avitaminose. *Rev. med. Barcelona* **15**, 105 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **1**, 148 (1932).
- — (2): Die Wirkung des Vitamin B₂ auf den Kohlehydratstoffwechsel und auf Redoxydationen der Gewebe. *Rev. méd. Barcelona* **16**, 99 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **1**, 153 (1932).
- COMEL: Action et mécanisme d'action de doses excessives d'Ergosterol irradié sur l'insuffisance parathyroïdienne expérimentale. *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **84**, 119 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **1**, 229 (1932).
- CONTARDI u. ERCOLI: Über die enzymatische Spaltung der Lecithine und Lysocithine. *Biochem. Z.* **261**, 275 (1933).
- COPPO: Ricerche sperimentali sui rapporti tra ormoni e vitamine, cose speciale riguardo al timo e all'ergosterina irradiata. *Arch. internat. Pharmacodynamia* **43**, 123 (1932). *Ref. Rona Ber.* **70**, 542 (1933).
- COSACK: Aktivierung und Stabilisierung von Pankreasdiastase durch Hämatin. *Biochem. Z.* **235**, 469 (1931).
- CSIK u. v. MEHES: Hypertrophie der Nebennieren bei Beriberi. *Arb. ungar. biol. Forschungsinst.* **4**, 536 (1931). *Ref. Rona Ber.* **66**, 417 (1932).
- CUBONI: Attività antiberiberica di estratti vegetali contenenti taluni enzimi (fosfatasi). *Boll. Ist. sieroter. milan.*, April 1933, H. 4.
- DEMOLE: L'hormone cortico-surrénale et ses applications thérapeutiques. *Rev. méd. Suisse rom.* **52**, 402 (1932). *Ref. Rona Ber.* **70**, 356 (1933).
- ERDHEIM (1): Rachitis und Epithelkörperchen. *Denkschrift der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaft. Math.-naturwiss. Kl.* **90**, 363. (1914).
- (2): Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie. Berlin u. Wien: Julius Springer 1931.
- EVANS: Testicular degeneration due to inadequate Vitamin A in cases where E is adequate. *Amer. J. Physiol.* **99**, 477 (1932).
- FELLENBERG u. GRUETER: Beiträge zur Kenntnis des Einflusses der Schilddrüsenextrakte für sich allein, bei Nachbehandlung mit Hypophysenvorderlappen-Gesamtextrakt und bei Vorbehandlung mit Placentaextrakt und Corpus luteum-Brei auf die Milchsekretion von Ziegen. *Biochem. Z.* **253**, 42 (1932).
- FISCHEL: Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Berlin u. Wien: Julius Springer 1929.
- GUHA: Vitamin B₂ and Pellagra. The Etiology of pellagra. *Brit. med. J.* Nr 3679, 53 (1931).
- u. MAPSON: The rôle of certain dietary factors in the formation of erythrocytes. *Biochem. J.* **25**, 1674 (1931). *Ref. Rona Ber.* **66**, 417 (1932).
- HARREVELD: „Incurable“ Forms of Rickets in Rats. *Acta brev. neerl.* **1**, 107 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **1**, 232 (1932).
- HESS, WEINSTOCK, BENJAMIN u. GROSS: The induction of tetany in rachitic rats by means of a normal diet. *J. of biol. Chem.* **90**, 737 (1931).
- HESS, BENJAMIN and GROSS: The Source of Excess Calcium in Hypercalcemia induced by Irradiated Ergosterol. *J. of biol. Chem.* **94**, 1 (1931/32).
- HESSE: Die Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle und natürliche Quellen. *Klin. Wschr.* **1933**, Nr 27.

- HESSE u. Mitarbeiter: Die Entgiftung des Schilddrüsenhormons durch Metalle und natürliche Quellen. Arch. f. exper. Path. **170**, 13 (1933).
- HIRSCH, A.: Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1881.
- HUFELAND: Über die Skrofelkrankheit. Berlin 1897.
- HUMPHREYS and ZILVA: Metabolisme in scurvy, the absorption and retention of calcium and phosphorus by guinea-pigs. Biochem. J. **25**, 579 (1931).
- JAFFÉ, BODANSKY u. BLAIR: Erzeugung von Ostitis fibrosa (Osteodystrophia fibrosa) durch Epithelkörperchenextrakt. Klin. Wschr. **1930**, 1717.
- JANSEN u. WESTENBRINK: Is Beriberi an Intoxication by Methylglyoxal? Acta brev. neerl. **2**, 1 (1932).
- JOHNSON (1): Experimental chronic hyper-parathyroidism. I. Mitt. Amer. J. med. Sci. **182**, 800 (1931).
- (2): II. Mitteilung. Ostitis fibrosa produced in rats. Amer. J. med. Sci. **183**, 761 (1932).
- (3): III. Mitteilung. Ostitis fibrosa produced in puppies. Amer. J. med. Sci. **183**, 769 (1932).
- (4): IV. Mitteilung. Effects of administration of irradiated ergosterol. Amer. J. med. Sci. **183**, 776 (1932). Ref. Rona Ber. **70**, 545 (1933).
- JONES, RAPAPORT and HODES: The source of excess of calcium in hypercalcemia induced by irradiated ergosterol. J. of biol. Chem. **89**, 647 (1930).
- JUHÁSZ-SCHÄFFER (1): Arbeiten über das E-Vitamin. IV. Mitteilung. Untersuchungen über den Vitamingehalt der Faeces. Virchows Arch. **281**, 35 (1931).
- (2): V. Mitteilung. Das Verhalten der Rattenaugen bei E-Avitaminose. Klin. Mbl. Augenheilk. **87**, 203 (1931).
- (3): VI. Mitteilung. Über „Sterilität“ der Rattenweibchen in E-Avitaminose. Virchows Arch. **282**, 662 (1931).
- (4): VII. Mitteilung. Gewebemengenanalyse der Zwischenzellen in den E-Avitaminose-Hoden. Virchows Arch. **286**, 834 (1932).
- (5): Das E-Vitamin. Klin. Wschr. **1931**, 1364.
- KAUFFMANN-COSLA, VASILCO u. OERIU: Experimentelle Untersuchungen über die Avitaminose B und die Bedeutung des Faktors B₁ und B₂ in der Oxydation der Zelle. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **164**, 608 (1932).
- KLUYVER: Microbial metabolisme and its bearing on the cancer problem. Science (N. Y.) **1932 II**, 547. Ref. Rona Ber. **72**, 253 (1933).
- KÖGL: Die Chemie des Auxins und sein Vorkommen in Pflanzen- und Tierreich. Naturwiss. **1933**, 17.
- KOLLATH (1): Vitaminsubstanz oder Vitaminwirkung? Zbl. Bakter. I Orig. **100**, 97 (1926).
- (2): Vitalfärbung und Vitalspeicherung bei experimenteller Taubenberiberi. Klin. Wschr. **1929**, 444.
- (3): Über die Gruppe der wasserlöslichen Vitamine und ihre Beziehungen zu einander. I. Mitteilung. Arch. f. exper. Path. **142**, 86 (1929).
- (4): II. Mitteilung. Über die Bedeutung des alkalischen Hämatins usw. Arch. f. exper. Path. **150**, 236 (1930).
- (5): III. Mitteilung. Über den Skorbut der Ratten. Arch. f. exper. Path. **153**, 359 (1930).
- (6): Mikrobiologische Versuche als Grundlage der Vitaminforschung. Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 9/10.
- (7): Über den Begriff des Oxydations-Reduktions-Potentials und seine Bedeutung in der Medizin und Biologie. Schles. Ges. f. Vaterl. Kultur, 104. Jahresbericht, S. 43. 1931.
- (8): Das Wachstumsproblem und die Frage des Zellersatzes in der Vitaminforschung. I. Mitteilung. Arch. f. exper. Path. **167**, 469 (1932).
- (9): II. Mitteilung. Der normale Wachstumsvorgang in der Rattenrippe. Arch. f. exper. Path. **167**, 478 (1932).
- (10): III. Mitteilung. Von den histologischen Unterschieden des Skorbutus und der MOELLER-BARLOWSCHEN Krankheit und ihren Ursachen. Arch. f. exper. Path. **167**, 507 (1932).
- (11): IV. Mitteilung. Die aplastisch-konsumptiven Magelkrankheiten. Arch. f. exper. Path. **167**, 521 (1932).
- (12): V. Mitteilung. Die Bedeutung hoch-ungesättigter Fettsäuren usw. Arch. f. exper. Path. **167**, 538 (1932).

- KOLLATH (13): VI. Mitteilung. Studien zur Ätiologie der Rattenpellagra. Arch. f. exper. Path. **168**, 424 (1932).
- (14): VII. Mitteilung. Das Versagen des Vitamins A als Wachstumsfaktor und seine Ursache. Arch. f. exper. Path. **170**, 285 (1933).
- (15): VIII. Mitteilung. Über die unspezifischen Grundlagen der Rachitis und der rachitis-ähnlichen Krankheiten: Knochen. Arch. f. exper. Path. **170**, 635 (1933).
- (16): IX. Mitteilung. Über die unspezifischen Grundlagen der Rachitis und der rachitis-ähnlichen Krankheiten: Knorpel. Arch. f. exper. Path. **170**, 666 (1933).
- (17): Über die biologische Wirkung der Vitamine und ihre Reihenfolge. Naturwiss. **1933**, H. 29.
- u. GIESECKE: Über ein Verfahren, die Entstehung von Reticulocyten bei Ratten zu studieren. Klin. Wschr. **1933**, 231.
- u. LEICHTENTRITT: Über eine den Vitaminfaktor schädigende Serums substanz im Blut avitaminotischer Tiere, gemessen an den biologischen Veränderungen des Influenzabacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **97**, 65 (1925).
- KRAUSS u. MONROE: A comparison of the influence of irradiated milk and of potassium jodide administered directly on the size and jodine content of the thyroid gland of rats. J. of biol. Chem. **89**, 581 (1930).
- MATHIAS: Zur Pathogenese der paradoxen Fettsucht in manchen Krebsfällen. Verh. dtsch. path. Ges. **26**, 289 (1931).
- FELS u. HEIDRICH: Testikuläres Chorionepitheliom mit Gynäkomastie und mit einigen Schwangerschaftserscheinungen. Gleichzeitig ein Beitrag zur Pathologie der hormonal aktiven Gewächse. Brun's Beitr. **150**, 349 (1931).
- u. STADLER: Nebennierenentfernung, Substitution und Muskelerkrankung. Vereinigung südostdeutscher Psychiater und Neurologen. Sitzung vom 17. Dez. 1932. Bericht: Klin. Wschr. **1933**, 1037.
- NITSCHKE (1): Über die Beeinflussung des Winterschlafs durch bestrahltes Ergosterin. Zbl. exper. Med. **82**, 227 (1932).
- (2): Die Beeinflussbarkeit der morphologischen Tätigkeitsbilder der Rattenschilddrüse durch bestrahltes Ergosterin. Zbl. exper. Med. **82**, 236 (1932).
- NITZESCU: Le rôle du foie dans L'hypercalcémie parathyroïdienne. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 1141 (1932).
- et BENETATO: Sur la physiologie du Thymus. Action des Extraits thymiques sur le calcium et le phosphor du sang. Antagonism entre ces extraits et le parathormone. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 339 (1932).
- v. NOPCSA (1): Vorläufige Notiz über die Pachyostose und Osteosklerose einiger mariner Wirbeltiere. Anat. Anz. **56**, 353 (1923).
- (2): Die Riesenformen unter den Dinosauriern. Zbl. Mineral. **1917**, 332 u. 348.
- (3): Notes on Stegocepholia and Amphibia. Proc. Zool. Soc. London **1930 II**, 979. Ref. Naturwiss. **1933**, 486.
- ORTOLANI: L'iperparatiroidismo sperimentamente provocato nell ratto bianco. Bull. Soc. ital. Biol. sper. **7**, 184 (1932). Ref. Rona Ber. **69**, 739 (1933).
- PEIPER: Über den Lipoidgehalt der Nebennierenrinde des Meerschweinchens bei experimentellem Skorbut. Klin. Wschr. **1922**, 1263.
- POMMER: Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Leipzig: Franz Vogel 1885.
- ROMINGER, MEYER u. BOMSKOV: Über die Entstehung der Tetanie im Kindesalter. Klin. Wschr. **1931**, 1342.
- SALTER u. AUB: Studies of calcium and phosphor metabolism. IX. Deposition of calcium on bones in healing skorbut. Arch. of Path. **11**, 380 (1931).
- SCHMAUS-HERXHEIMER: Grundriß der pathologischen Anatomie. 11. u. 12. Aufl. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1915.
- SCHMITZ u. KÜHNAU (1): Über die Wirksubstanzen der Nebennierenrinde. Arch. di Sci. biol. **18**, No 1—4 (1933).
- — (2): Über die innere Sekretion der Nebennierenrinde. Biochem. Z. **259**, 301 (1933).
- SCHMORL: Pathologische Anatomie der Rachitis. Erg. inn. Med. **4**, 403 (1909).
- SELYE: Action of parathyroidhormon on the epiphysealjunction of the young rat. Arch. of Path. **14**, 60 (1932).
- SICKENBERG: Morphologie und Stammesgeschichte der Sirenen. Palaeobiologica (Wien u. Lpz.) **4**, 405 (1931). Naturwiss. **1933**, 486.

- SIMOLA: Über die Knochen- und Zahnveränderungen bei A- und B-Avitaminosen. *Biochem. Z.* **254**, 245 (1932).
- SIMONNET: Les Vitamines B. *Z. Vitaminforsch.* **2**, 28 (1933).
- STAPP u. KÜHNAU (1): Die Vitamine (Ergebnisse 1926—1931). *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* **18**, 126. Berlin: Julius Springer 1932.
- (2): Vitamine. *Klinische Fortbildung. Neue Deutsche Klinik. Erg.-Bd.* **1**, S. 41. Berlin u. Wien: Urban und Schwarzenberg 1933.
- STOLTZBERG: Woher stammen die bei der heilenden Rachitis eingelagerten Knochenerden? *Mshr. Kinderheilk.* **51**, 205 (1931).
- STOELTZNER: Pathologie und Therapie der Rachitis. Berlin: S. Karger 1904.
- u. SALGE: Beiträge zur Pathologie des Knochenwachstums. Berlin: S. Karger 1901.
- STRAUSS u. CASTLE: The extrinsic (deficiency) factor in pernicious and related Anaemias. *Lancet* **223**, 111 (1932).
- v. SZENT-GYÖRGYI: Hexuronic acide as the antiskorbutic factor. *Nature* **1932 I**, 690.
- THOENES (1): Über den Einfluß des „Vitamin D“ auf den rachitisfreien Organismus. III. Der Einfluß des Nahrungsmilieus auf die Wirkung des Vitamin D, ein Beitrag zur Frage der Hypervitaminose durch „Vitamin D“. *Jb. Kinderheilk.* **131**, 1 (1931).
- (2): IV. Mitteilung. *Jb. Kinderheilk.* **129**, 171 (1930).
- (3): VI. Mitteilung. *Jb. Kinderheilk.* **125**, 348 (1930).
- TILLMANS und HIRSCH: Vitamin C. *Naturwiss.* **1933**, 314.
- VERZÁR (1): Über den Wirkungsmechanismus des Vitamins E. *Magy. orv. Arch.* **32**, 273 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **2**, 60 (1933).
- (2): Vitamine und innere Sekretion. *Schweiz. med. Wschr.* **62**, 57 (1932).
- (3): Das E-Vitamin (Antisterilitäts- oder Fertilitätsvitamin). *Z. Vitaminforsch.* **1**, 116 (1932).
- v. ARVAY u. KOKAS: Der Grundstoffwechsel von Vitamin E-frei ernährten Ratten und die Ergänzung des Vitaminmangels durch Hypophysenvorderlappenhormon. XV. Mitteilung. *Biochem. Z.* **240**, 19 (1931).
- VIRCHOW: Die Cellularpathologie, 2. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1859.
- VOGT-MÖLLER (1): Is avitaminosis B₁ an intoxication by methylglyoxal? Glyoxalase-co-enzyme ratio in experimental beriberi. *Biochem. J.* **25**, 418 (1931).
- (2): Ist Avitaminose B₁ eine Intoxikation mit Methylglyoxal? *Biochem. Z.* **233**, 248 (1931).
- (3): Über das E-Vitamin und E-Vitamintherapie der Sterilität bei Menschen und Kühen. *Hosp.tid. (dän.)* **75**, 663 (1932). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **2**, 136 (1933).
- WALDSCHMIDT-LEITZ: Vorträge aus dem Gebiet der Eiweißchemie. Akad. Verlagsges. m. b. H. Leipzig 1931.
- WENT: Die Bedeutung des Wuchsstoffes (Auxin) für Wachstum, photo- und geotropische Krümmungen. *Naturwiss.* **1933**, 1.
- WILTON (1): Die Veränderung der Bindegewebssubstanzen bei C-Hypovitaminose und Senilität. Bemerkungen über die Pathogenese der Osteogenesis imperfecta und Rachitis. *Acta path. scand. (Københ.)* **8**, 258 (1931). *Ref. Z. Vitaminforsch.* **1**, 71 (1932).
- (2): Skeletveränderungen bei einem Spätfalle von Osteogenesis imperfecta nebst Erörterung der Entstehungsweise unter Berücksichtigung anderer Skeletkrankheiten. *Virchows Arch.* **283**, 778 (1932).
- (3): Versuche einer Deutung der Pathogenese der Skeletveränderungen bei Chondrodystrophia fetalis. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.* **15** (1933).
- WOLFF: Über fetale Hormone. *Handbuch der Biochemie.* I. Aufl., Erg.-Bd. Jena 1913.

IX. Chemie der Vitamine und Hormone.

Von

ALFRED WINTERSTEIN und KARL SCHÖN-Heidelberg.

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für medizinische Forschung. Institut für Chemie.
[Direktor: Prof. Dr. R. KUHN].)

Inhalt.

	Seite
I. Vitamine	437
Einleitung	437
A. Fettlösliche Vitamine	438
a) Vitamin A	439
b) Vitamin D	445
c) Vitamin E	452
d) Fettlöslicher Wachstumsfaktor	454
B. Wasserlösliche Vitamine	454
a) Vitamin B-Komplex	454
Geschichtliche Bemerkungen	454
1. Vitamin B ₁	455
2. Vitamin B ₂	457
3. Vitamin B ₃	459
4. Vitamin B ₄	460
5. Vitamin B ₅	461
6. Faktor Y	461
7. Vitamin F.	461
8. Antianämischer Faktor	461
Wasserunlöslicher Wachstumsfaktor R	461
Methoden zur Trennung der Vitamine des B-Komplexes	462
b) Vitamin H	462
c) Physin	462
d) Vitamin C	462
C. Wachstumsfaktoren für Hefe, Bakterien und höhere Pflanzen	468
1. WILDIERs Hefewachstumsfaktor	468
2. Wachstumsfaktoren der Bakterien	469
Übersicht über die Vitamine	470
Literatur	477
II. Hormone	485
Einleitung	485
A. Nebenniere	485
a) Adrenalin	485
b) Novadrenin	491
c) Hormon der Nebennierenrinde	491
B. Schilddrüse und Nebenschilddrüse	492
a) Thyroxin	492
b) Jodhaltige Eiweißkörper	495
c) Hormon der Nebenschilddrüse	495

	Seite
C. Hypophyse	496
a) Vorderlappen	496
Prolane	496
Wachstumshormon des Vorderlappens	500
Thyreotropes Hormon des Vorderlappens	501
b) Zwischenlappenhormon	501
c) Hinterlappen	503
a) Oxytocin, b) Vasopressin	503
D. Ovarium	505
Follikelhormon	505
α -Follikelhormon	508
β -Follikelhormon	509
δ -Follikelhormon	509
Follikelhormonhydrat	509
Equilin	510
Hippulin	511
Equilenin	511
E. Testes	515
Testikelhormon	515
F. Corpus luteum	517
Progesterin	517
Relaxin, Corporin und mucifizierendes Hormon	518
G. Pankreas	519
Insulin	519
H. Thymus	523
Thymocrescin	523
Übersicht über die Hormone	524
Literatur	530

I. Vitamine.

Einleitung.

Die Bezeichnung Vitamine ist im Jahre 1912 von C. FUNK für eine Klasse biologisch höchst bedeutsamer Verbindungen — Regulatoren von Lebensprozessen — geprägt worden. C. FUNK wollte mit dieser Bezeichnung zum Ausdruck bringen, daß es sich dabei um lebenswichtige, stickstoffhaltige Verbindungen handelt. In neuester Zeit ist der exakte Nachweis erbracht worden, daß diese Nomenklatur zum Teil wenigstens zu Recht besteht. Die Vitamine der B-Reihe, mit denen sich C. FUNK zuerst befaßt hat, sind im Falle von B₁ und B₂ sowie B₄ als stickstoffhaltige Verbindungen erkannt worden. Der Gruppenname Vitamine hat sich heute allgemein eingebürgert, nachdem eine Zeitlang auch Bezeichnungen wie „akzessorische Nährstoffe (HOFMEISTER), Ergänzungsstoffe (SCHAUMANN), Extraktstoffe (ARON) sowie Komplettine (R. BERG)“ benutzt worden sind.

Eine strenge Definition des Vitaminbegriffes läßt sich nicht leicht geben. Eine rein chemische Definition, wie sie der Name eigentlich in sich birgt, ist nicht möglich, da die Vitamine den verschiedensten Stoffklassen angehören. Auch eine Definition, die sich auf das Vorkommen der Vitamine, etwa als Pflanzenbestandteile beziehen könnte, ist nicht am Platze, da nur ein Teil der Vitamine als solche im Pflanzenreich vorkommen, während ein anderer Teil erst im tierischen Organismus aus deren Vorstufen, den Provitaminen, gebildet

wird. Eine Begriffsbestimmung von der quantitativen Seite her ist deswegen nicht zweckmäßig, weil die wirksamen Mengen der Vitamine in weitesten Grenzen schwanken. Vitamin C ist z. B. erst in mehrtausendfach größeren Dosen wirksam als Vitamin D. Zweckmäßig umschreibt man den Vitaminbegriff von der biologischen Seite her; man kann unter Vitaminen spezifisch biologisch wirksame, organische Nahrungsbestandteile von fast hormonartigem Charakter verstehen.

Während noch vor wenigen Jahren die Frage nach der Zahl und der Charakterisierung der Vitamine scheinbar leicht zu beantworten war, hat die neueste Forschung gezeigt, daß die Verhältnisse sehr viel komplizierter liegen als ursprünglich vermutet worden war. Dies bezieht sich vor allem auf den Vitamin B-Komplex, aber auch auf die Frage nach der Art der Provitamine (Vitamin A). Man unterschied im ursprünglichen Vitamin B zunächst neben der antineuritischen Substanz B₁ den Pellagraschutzstoff B₂. Hierzu gesellten sich in der Folge eine Reihe weiterer Faktoren, wie der Taubenfaktor B₃, der Rattenfaktor B₄, der thermo- und alkalistabile Taubenfaktor B₂ usw. Für diese Nomenklatur hat sich das „Accessory Food Factors Committee of the British Medical Research Council“ eingesetzt. Amerikanische Forscher machten diesen Anschauungen gegenüber geltend, daß in ihnen die Selbständigkeit der verschiedenen, aus dem B-Komplex isolierten Stoffe nicht genügend zum Ausdruck kommen. GOLDBERGER bezeichnete Vitamin B₁ als B-P-Faktor (Beriberi-preventive), B₂ als P-P-Faktor (Pellagra-preventive). Diese Bezeichnungen haben sich nicht, oder nur eine Zeitlang eingebürgert. Das „Committee for Vitamin B nomenclature of the American Biochemical Society“ schlug vor, das antineuritische Vitamin als Vitamin F, den Pellagraschutzstoff mit G zu bezeichnen, und damit gleichzeitig die Namen der Entdecker FUNK und GOLDBERGER zu berücksichtigen. In der deutschen und englischen Literatur haben sich die Bezeichnungen B₁, B₂ usw. eingebürgert. In der Übersichtstabelle S. 470 sind in der ersten Kolonne die verschiedenen bisher benützten Bezeichnungen der Vitamine wiedergegeben.

Es ist streng zu unterscheiden zwischen den eigentlichen Vitaminen und ihren Vorstufen, den Provitaminen. In Pflanzen sind z. B. drei verschiedene Vorstufen des Vitamins A: α -, β -, γ -Carotin nachgewiesen worden, während sich das Vitamin selbst in Pflanzen nicht findet. Die Vitamine der B-Reihe dürften als solche im Pflanzenreich vorkommen, ebenso das Vitamin C, das man sowohl aus Pflanzenmaterial als auch aus Nebennieren in größerer Menge gewinnen kann. Vitamin D findet sich nur in verschwindend kleinen Mengen in Pflanzen, während seine Vorstufe, das Ergosterin in Pilzen reichlich enthalten ist.

Entsprechend ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln teilt man die Vitamine in 2 Hauptgruppen ein:

1. Fettlösliche Vitamine (A, D und E).
2. Wasserlösliche Vitamine (B-Komplex und C).

A. Fettlösliche Vitamine.

Während die Beobachtungen über Mangelkrankungen, wie Beriberi und Skorbut, die Erforschung der wasserlöslichen Vitamine anregten, ist die Entdeckung der fettlöslichen Vitamine auf Fütterungsversuche mit künstlichen

Nahrungsmittelgemischen zurückzuführen. Um die Entdeckung der Vitamine A und D haben sich Ernährungsphysiologen große Verdienste erworben.

FORSTER wollte im Jahre 1873 zeigen, daß die mineralischen Stoffe der Nahrung lebenswichtig sind und nicht entbehrt werden können. Bei der Fütterung von Tauben mit reinem Casein, Stärke und Pflanzenfett gingen die Tiere nach kurzer Zeit zugrunde. Auch Zugabe von Milchasche konnte die Tiere nicht retten. Damit war gezeigt, daß ein Mangel an Mineralien zum mindesten nicht die alleinige Ursache für die Erkrankung sein konnte. Einige Jahre später kam LUNIN in BUNGES Laboratorium in Basel in Fortsetzung der FORSTERschen Versuche zum Schluß, daß in der Milch außer Casein, Fett, Milchzucker und Salzen noch andere Stoffe vorhanden sein müssen, welche für die Ernährung unentbehrlich seien. LUNIN hat wohl als erster die Existenz der fettlöslichen Ergänzungsstoffe geahnt. Im Jahre 1906 wies F. G. HOPKINS darauf hin, daß der tierische Organismus in seiner Nahrung neben den Hauptnährstoffen eine Unzahl von anderen Stoffen aufnimmt, die sicherlich nicht ohne Bedeutung für die Lebensprozesse seien. Für diese Auffassung konnte HOPKINS zunächst keine experimentellen Beweise erbringen, und es blieb einem deutschen Forscher, W. STEPP vorbehalten, den experimentellen Nachweis zu erbringen, daß Mäuse mit einer von ihren Alkohol-Äther-löslichen Substanzen völlig befreiten, aber sonst hinreichenden Kost nicht am Leben erhalten werden können und daß neben den damals bekannten Nährstoffen im Lipidanteil der Milch noch andere lebenswichtige Substanzen enthalten sein müssen. Die Versuche von W. STEPP wurden kurze Zeit später von F. G. HOPKINS (1912) in vollem Umfang bestätigt.

In knapp 20jähriger Forschung erwachsen aus diesen Versuchen unsere heutigen, weitgehend abgerundeten Vorstellungen über Vitamin A und D.

a) Vitamin A (Antixerophthalmisches Vitamin).

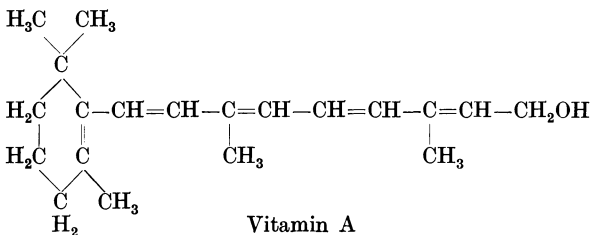
$C_{20}H_{30}O$. C 83,91 %, H 10,50%. Mol.-Gew. 286,2.

Geschichtliche Bemerkungen. Der Umstand, daß einerseits in der Natur fast farblose Produkte mit starker antixerophthalmischer Wirkung gefunden worden waren, andererseits ein Zusammenhang zwischen Farbe und Intensität der Wirkung in dem Sinne festgestellt worden war, daß stark gelb gefärbte Pflanzenextrakte eine gute, wenig gefärbte eine schwache Vitamin A-Wirkung entfalten, hat anfänglich die Erforschung des antixerophthalmischen Vitamins sehr behindert, im Schlußeffekt, als es sich um die Konstitutionsermittlung handelte, jedoch stark gefördert.

STEENBOCK stellte als erster fest, daß zwischen dem Carotinoidgehalt der Pflanzen und der Vitamin A-Wirkung eine Parallelität besteht. Diese Auffassung wurde von DRUMMOND und STEPHENSON im Jahre 1920, wie sich später herausstellte, mit Unrecht abgelehnt. Die Autoren hatten in Unkenntnis der Existenz von Vitamin D eine Kostform gewählt, die diesen wichtigen Faktor nicht enthielt. H. v. EULER fand dann, daß der Ätherauszug von Ochsenblut, der Carotin enthält, Vitamin A-Wirkung besitzt und unbeirrt durch viele gegensätzliche Auffassungen, stellte er gemeinsam mit HELLSTRÖM fest, daß dem Carotin, entsprechend der Auffassung STEENBOCKS, tatsächlich antixerophthalmische Wirkung zukommt. Den Zusammenhang zwischen Carotin und dem in Leberölen enthaltenen farblosen Vitamin deutete TH. MOORE. Er fütterte Ratten, die vollständig frei von Vitamin A-Reserven waren, mit steigenden Dosen von Carotin, bis zu 0,75 mg täglich. Nach 36 Tagen wurden die Ratten getötet; die Untersuchung der Leberfette zeigte, daß kein oder nur wenig Carotin, dagegen reichlich Vitamin A, welches durch eine Absorptionsbande bei $328 m\mu$ charakterisiert ist, vorhanden war. Damit war der Übergang von Carotin in Vitamin A erwiesen und für die Konstitutionsermittlung eine wesentliche Erleichterung geschaffen.

Konstitution. In engstem Zusammenhang mit der Erforschung der Konstitution der Carotinfarbstoffe durch P. KARRER und Mitarbeiter (a) gelang diesen Forschern die Festlegung der Konstitution des Vitamin A. Die nachstehende

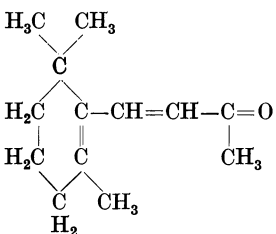
Formel ist durch Synthese des Perhydrokörpers von P. KARRER und Mitarbeiter (b) in neuester Zeit sichergestellt worden, nachdem sie schon in den ersten Untersuchungen KARRERS als sehr wahrscheinlich angenommen werden konnte.



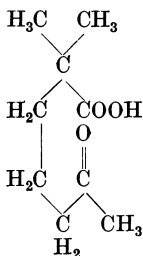
Vitamin A

Einen wichtigen Fortschritt in der Konstitutionserforschung der Carotin-farbstoffe bedeuten die von

P. KARRER und Mitarbeiter (a) entwickelten Vorstellungen über den symmetrischen Bau des Carotins (β -Carotin nach R. KUHN) und Lycopins. Der



β -Jonon



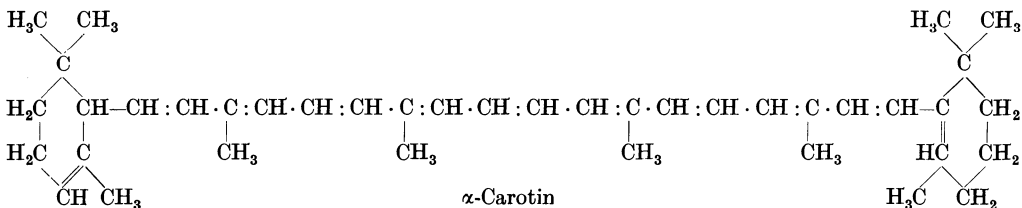
Geronsäure

direkte Zusammenhang zwischen Vitamin A und Carotin ergab sich aus dem oxydativen Abbau, wobei aus beiden Substanzen Geronsäure gewonnen wurde.

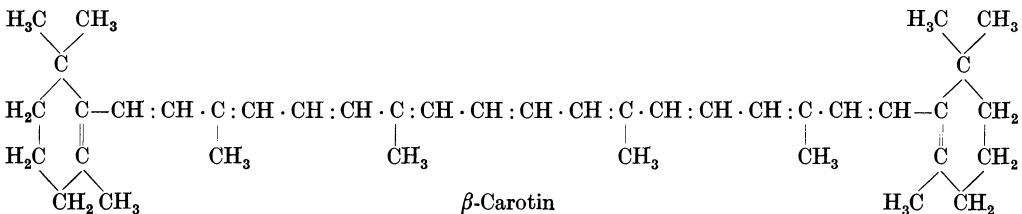
Damit waren die Beziehungen zwischen Vitamin A und β -Carotin als sehr einfach erkannt. Beide sind ungesättigte Derivate des β -Jonons. Der β -Jononring spielt

bei der biologischen Wirksamkeit des Vitamin A eine sehr wichtige Rolle.

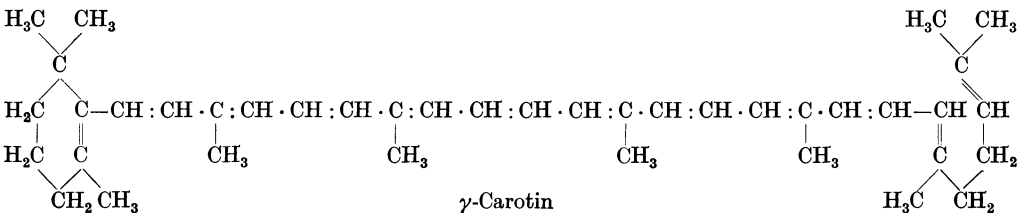
Nach unseren heutigen Vorstellungen kann sich das Vitamin A aus mindestens drei verschiedenen Vorstufen in der Leber der Tiere bilden, nämlich aus den drei Carotinen:



α -Carotin



β -Carotin



γ -Carotin

Die nebenstehende Konstitutionsformel von α -Carotin ist in neuester Zeit durch KARRER, MORF und WALKER bewiesen worden. Beim oxydativen Abbau erhielten die Autoren Geronsäure und Isogeronsäure. R. KUHN und A. WINTERSTEIN konnten neuerdings durch thermischen Abbau das Mittelstück des Moleküls fassen und damit eine weitere Stütze für die Annahme der symmetrischen Formel gewinnen. γ -Carotin steht seiner Konstitution nach zwischen β -Carotin und Lycopin. Mit diesen Vorstellungen über die Konstitution stehen auch die physiologischen Tatsachen in bester Übereinstimmung.

Neben diesen drei Carotinen erweist sich nach neuesten Untersuchungen von R. KUHN und H. BROCKMANN (4) auch das Dihydroderivat des Rhodoxanthins als antixerophthalmisch wirksam. Rhodoxanthin selbst ist absolut unwirksam. Das Rhodoxanthin leitet sich von α -Ionon, das Dihydrorhodoxanthin dagegen von β -Ionon ab. Es ist denkbar, daß der tierische Organismus nicht befähigt ist, die ω - ω' -Reduktion, die von Rhodoxanthin zur Dihydroverbindung führt, durchzuführen, daß er hingegen die Ketogruppe zur CH_2 -Gruppe reduzieren kann, oder daß die Anwesenheit der Ketogruppe im Vitaminmolekül keinen störenden Einfluß ausübt. Dieses Beispiel macht wahrscheinlich, daß die β -Iononkonfiguration für das Zustandekommen der Vitamin A-Wirkung sehr wesentlich ist.

Vorkommen. a) *Vitamin*. Alle Angaben über Vitamin A-Wirkung pflanzlichen Materials sind auf einen Carotingehalt zurückzuführen. Auch in Fällen, wo fast farbloses Pflanzenmaterial zur Untersuchung gelangte, ist mit der Anwesenheit von Carotin zu rechnen. In größeren Mengen findet sich Vitamin A in den Leberölen von Raubfischen. Der Vitamingehalt der verschiedenen Fischlebern schwankt sehr stark je nach der Tiergattung, aber auch nach der Jahreszeit. Es wurde beobachtet, daß Fischleberöle im Sommer bis zu 20—30mal mehr Vitamin A enthalten können als im Winter, ein Umstand, der sicherlich mit der Nahrungsaufnahme in direktem Zusammenhang steht.

In folgender Zusammenstellung sind die Vitamin A-Gehalte einiger Lebern in C.L.O.-Einheiten (s. unten) wiedergegeben:

Löwe	0	Heilbutt	200
Mongozaffe	45	Makrelenhecht	500
Zebra	53	Steinbutt	800
Kampfläufer (Pavoncella pugnax)	200	Stereolopsis ischinagi	3000
Storch	10	Axolotl	0
Huhn bei Normalfutter	75		

b) *Provitamine*. Provitamine A finden sich in allen chlorophyllhaltigen Pflanzenteilen, und zwar überwiegt β -Carotin in allen bis jetzt untersuchten Fällen über α - und γ -Carotin. Man hat verschiedentlich festgestellt, daß Chlorophyllgehalt und Carotingehalt einander parallel laufen. Die von BÜRGI aufgestellte Behauptung, die sich auch noch in der neuesten Literatur behaupten konnte, daß Chlorophyll und Phäophytin Zuwachswirkung bei Vitamin A-frei ernährten Tieren besitzen, ist unrichtig. In weißen Kohlblättern ist etwa 4mal weniger Carotin enthalten als in grünen Blättern (COLLISON). v. EULER, DEMOLE, KARRER und WALKER wiesen nach, daß die Vitamin A-Wirkung pflanzlichen Materials mit dem Carotingehalt parallel geht, es ist also zum mindesten der größte Teil der A-Wirkung auf den Carotingehalt zurückzuführen.

Die Provitamine finden sich in größerer Menge in Früchten; praktisch von Bedeutung dürfte das Vorkommen in Aprikosen sein, über welches eine Untersuchung von H. BROCKMANN vorliegt. Carotin findet sich ferner in reifem Paprika, Vogelbeere usw. R. KUHN und H. BROCKMANN fanden in einem Lagospalmöl über 30% α -Carotin. Aus einem Rohcarotin konnten R. KUHN und H. BROCKMANN (3) 0,1% γ -Carotin isolieren. Die beste bis jetzt bekannte Quelle für γ -Carotin sind nach A. WINTERSTEIN Früchte von *Gonocaryum*, in welchen etwa 50% der gesamten Carotinfarbstoffe als γ -Carotin vorliegen.

Umwandlung der Provitamine in Vitamin. Anscheinend ist nur der tierische Organismus befähigt, die Provitamine in das eigentliche Vitamin überzuführen. TH. MOORE zeigte, daß, wenn man Carotin an Vitamin A-frei ernährte Ratten verfüttert, in der zunächst farblos bleibenden Leber nur das vorher fehlende Spektrum des Vitamin A und erst bei sehr reichlicher Carotinfütterung Carotin selbst erscheint. Die Annahme, daß die Umwandlung des Carotins in Vitamin in der Leber selbst erfolgt, ist wahrscheinlich, aber noch nicht streng bewiesen. v. EULER und Mitarbeiter haben versucht, mit Leberextrakten usw. die Überführung von Carotin in Vitamin *in vitro* zu verwirklichen, was ihnen aber im Gegensatz zu den Angaben von OLCOTT und MACCANN nicht gelang.

In einer Untersuchung, die mit den drei Carotinen, α -, β - und γ -Carotin angestellt worden ist, kamen R. KUHN und H. BROCKMANN (2) zu wichtigen Erkenntnissen über die Beziehungen zwischen der Konstitution der Provitamine und ihrer Wirkung als antixerophthalmische Faktoren.

α -Carotin, β -Carotin und γ -Carotin bewirken in Tagesdosen von 0,005 mg bei jungen Vitamin A-frei ernährten Ratten gutes Wachstum. Die mit α - und γ -Carotin gefütterten Tiere zeigen jedoch bei längerer Versuchsdauer (8—10 Wochen) vielfach wieder Gewichtsabfall, was bei 0,005 mg β -Carotin weitaus seltener der Fall ist. Die quantitativen Unterschiede treten bei kleineren Dosen sehr deutlich hervor: 0,0025 mg β -Carotin wirken wie 0,005 mg α -Carotin, mit 0,0025 mg α - und γ -Carotin tritt nach kurzfristigem Wachstum Gewichtsabfall und Tod ein. β -Carotin ist danach doppelt so wirksam wie α -Carotin. Als Minimaldosen nach der Heilungsmethode sind für die Ratten anzusehen:

5 γ α -Carotin, 2,5 γ β -Carotin, 5 γ γ -Carotin. Diese Zahlen bedeuten, daß 1 mg α -Carotin 200, 1 mg β -Carotin 400, 1 mg γ -Carotin 200 internationale Einheiten enthält.

Isocarotin (R. KUHN und E. LEDERER) weist keine Wachstumswirkung auf, dagegen sind 2 Oxydationsprodukte des Carotins, nämlich β -Oxycarotin (R. KUHN und H. BROCKMANN (1)) und β -Carotinoxid (EULER, KARRER und WALKER) in Tagesdosen von 5 γ als wirksam befunden worden.

Der quantitative Unterschied zwischen α -Carotin und β -Carotin kommt auch zum Ausdruck, wenn man größere Mengen der Farbstoffe (25—30 γ) an Vitamin A-frei ernährte Ratten füttert und den Gehalt an Vitamin A, das in der Leber auftritt, mit Antimontrichlorid colorimetrisch bestimmt. In allen Versuchsreihen wurde nach Fütterung von β -Carotin mit großer Annäherung doppelt so starke Blaufärbung erhalten als nach Fütterung der entsprechenden Menge α -Carotin. Das Verhältnis α -Carotin : β -Carotin = 1 : 2, welches aus den Wachstumsversuchen folgt, gilt auch für die in der Leber auftretenden Vitamingehalte.

Nach den auf S. 440 wiedergegebenen Formelbildern der Carotine und des Vitamin A lassen sich die gefundenen quantitativen, biologischen Unterschiede durch die Annahme deuten, daß das symmetrisch gebaute β -Carotin $C_{40}H_{56}$ unter Aufnahme von $2 H_2O$ befähigt ist, 2 Moleküle Vitamin A $C_{20}H_{30}O$ zu liefern, während aus α -Carotin und β -Carotin, die unsymmetrisch gebaut sind, nur 1 Molekül Vitamin A hervorgehen kann. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung sind von vielen untersuchten Oxydationsprodukten des β -Carotins nur solche wirksam, bei denen ein Ringsystem des Farbstoffes noch unverseht ist.

Eigenschaften. a) *Vitamin.* Die reinsten bis jetzt bekannten Vitamin A-Präparate sind hellgelbe viscosa Öle, die nur noch in der Wärme fließen. An der Luft nehmen sie begierig Sauerstoff auf und verlieren ihre Wirksamkeit. Sie besitzen keine optische Aktivität. Siedepunkt bei 0,0001 mm 137—138°. Leicht löslich in Benzin, Benzol, Aceton, Alkohol usw. Vitamin A läßt sich mit verschiedenen Säuren verestern; es gelang bis jetzt jedoch nicht, krystallisierende Derivate darzustellen. Die reinsten Vitamin A-Präparate besitzen eine C.L.O.-Zahl von 9500 (s. unten).

b) *Provitamine.* In nachstehender Tabelle stellen wir die wichtigsten Kennzeichen der drei Carotine dar:

	Schmelzpunkt Grad	[α] _D ²⁰ Grad	Doppelbindung	C-Ringe	Absorptionsbanden in Benzin		
					m μ		
α -Carotin . . .	187	+385	11	2	478	447,5	—
β -Carotin . . .	183	0	11	2	483,5	452	426
γ -Carotin . . .	178	0	12	1	495	462	431

Quantitative Bestimmung von Vitamin A. I. Kolorimetrische Bestimmungsmethoden. Die colorimetrische Bestimmungsmethode beruht auf der von ROSENHEIM und DRUMMOND beschriebenen und von CARR und PRICE ausgearbeiteten Farbreaktion des Vitamins mit Antimontrichlorid.

Wir verdanken Herrn H. BROCKMANN, Heidelberg, folgende Angaben zur colorimetrischen Bestimmung: Die Leberöle von Ratten — etwa 0,2 g pro Tier in 20 ccm Chloroform gelöst — wurden folgendermaßen untersucht: 0,1 ccm der Chloroformlösung wurde mit 1 ccm der Antimontrichloridlösung (30%) versetzt und sofort colorimetriert. Der colorimetrische Vergleich wurde im HELLIGE-Mikrocolorimeter durchgeführt. Das kostspielige Tintometer nach LOVIBOND läßt sich bei Verwendung einer geeigneten Standardlösung durch dieses Colorimeter ersetzen. Die Standardlösung wird wie folgt hergestellt:

24 g krystallisiertes Kupfersulfat werden in etwas Wasser gelöst, mit 15 ccm 20% Kobaltnitratlösung versetzt und auf 100 ccm aufgefüllt. In 10 mm dicker Schicht besitzt diese Standardlösung einen Blauwert von 10 Lovibond-Einheiten. In Übereinstimmung mit anderen Forschern erwies es sich als zweckmäßig, die Konzentration der Versuchslösung so zu wählen, daß ein Blauwert von 10 Lovibondeinheiten nicht überschritten wurde.

Die Berechnung der C.L.O.-Einheiten (Cod-Liver-Oil) geschieht nach folgender Formel:

$$\text{C.L.O.} = \frac{20 \times \text{abgelesener Blauwert}}{\text{mg Substanz per ccm}}$$

Die Methode hat häufig gute Dienste geleistet. Sie ist aber nicht in allen Fällen zuverlässig. R. S. MORGAN hat z. B. gezeigt, daß die Vitamin A-Wirkung sehr wirksamer Trane niedriger ist, als man nach ihren C.L.O.-Einheiten erwarten würde. Ferner ist der Blauwert eines Medizinallebertrans, der in der unverseifbaren Fraktion bestimmt wird, höher, als wenn man die Blauwerte des Trans direkt mißt.

Es ist zu beachten, daß die Carotinoide mit SbCl_3 ebenfalls intensive Blaufärbung geben, das Vitamin A kann also nur in Abwesenheit der Carotinoide genau erfaßt werden, bzw. es müssen Carotinoide colorimetrisch bestimmt und die entsprechende Korrektur, die im Blindversuch zu ermitteln ist, angebracht werden.

2. *Spektrophotometrische Bestimmung.* Diese Bestimmungsmethode beruht auf der Beobachtung von MORTON und HELBRON, daß das Vitamin A bei 328 $m\mu$ eine Absorptionsbande besitzt. Literaturangaben sowie eine genaue Beschreibung der Methode geben neuerdings A. CHEVALIER und P. CHABRE.

3. *Biologische Bestimmungsmethoden.* Für die quantitative Bestimmung der Provitamine und des Vitamins ermittelt man die eben erforderliche tägliche Dosis, die bei Vitamin A-frei ernährten Ratten normales Wachstum gewährleistet.

Es sind verschiedene Kostformen sowohl für Zuchtratten als auch für die Versuchstiere beschrieben worden. Eine gute Methode sowie allgemeine Übersicht verdanken wir S. V. GUDJONSSON, der besondere Erfahrung in der Haltung von Vitamin A-Tieren besitzt. Es sei noch auf die Vorschläge von SMITH und ANDERSON, KON sowie COWARD, CAMDEN und LEE hingewiesen.

Wir beschreiben im nachfolgenden die Versuchsmethodik, mit welcher H. BROCKMANN im Kaiser Wilhelm-Institut, Heidelberg, seit 3 Jahren sehr gute Erfahrungen gemacht hat.

Um gleichmäßiges Tiermaterial zu haben, verwenden wir nur Tiere eigener Zucht. Die Tiere werden in Drahtkäfigen von 20 cm Länge, 15 cm Breite und 18 cm Höhe in einem Raum mit blauen Glasfenstern gehalten. Der Boden des Käfigs besteht aus einem Drahtnetz, unter dem sich auf einem als Schublade ausgebildeten zweiten Boden eine Schicht von Torfmull befindet. Als Trinkgefäße benutzen wir die für Vogelkäfige üblichen sog. Wasserpumpen. Die Käfige werden 2mal in der Woche gereinigt.

Mit sehr gutem Erfolg verabreichen wir den Tieren die Nahrung in Form von Keksen. Die Kekse werden in der Weise bereitet, daß zunächst die einzelnen Bestandteile unter Zurückstellung eines Teiles der Reisstärke mit der wässrigen Lösung von Vitox zu einem dünnen Brei verrührt werden, der durch Zugabe der restlichen Reisstärke eine knetbare Konsistenz erhält. Der gut durchgeknetete Teig läßt sich mit einem Küchenholz, das mit etwas Reisstärke bestrichen ist, leicht auswalzen und wird dann zu Täfelchen zerschnitten, die an der Luft in kurzer Zeit erhärten und sich sehr lange halten. Vitamin D wird in Form von Vigantol gegeben, und zwar erhält jedes Tier 2 klinische Einheiten pro Woche.

Zuchtdiät. 800 g Reisstärke, 600 g Gerste, 400 g Dextrin, 400 g Casein (unvorbehandelt für Genußzwecke), 100 g Nährsalzmischung nach MCCOLLUM und SIMMONDS (11 g Eisen-citrat, 95,5 g sek. Kaliumphosphat, 54,5 g Magnesiumsulfat, 17,3 g Kochsalz, 24 g sek. Natriumphosphat, 54 g Calciumphosphat und 130 g Calciumlactat), 100 g Vitox, 300 g Arachisöl (Handelsware), in welchem wir 2—3 mg Carotin lösen. Diese Provitaminmenge ist nach unseren Erfahrungen hinreichend zur normalen Entwicklung der Jungen, ohne ihnen aber zu große Vorräte an Vitamin A mitzugeben.

Versuchsdiet. 20 Teile Casein (auf Blechen ausgebreitet, auf 120° erhitzt), 15 Teile Dextrin, 35 Teile Reisstärke (24 Stunden auf 120° erhitzt), 15 Teile Arachisöl (8 Stunden bei 150° durchlüftet), 10 Teil Vitox, 5 Teile Salzmischung (s. oben).

Die zu untersuchenden Präparate werden in Arachisöl gelöst und aus kleinen Glasnäpfen verfüttert. Nur in den Fällen, in denen die Tiere ihre Näpfe nicht sofort auslecken, werden die Lösungen mit der Pipette verabreicht.

Die Tiere werden auf die Versuchsdiät gesetzt, wenn sie ein Gewicht von 40–50 g erreicht haben. Sie werden 3mal pro Woche auf einer automatischen Schnellwaage (Tachowaagenfabrik G.m.b.H., Karlsruhe) auf 0,5 g genau gewogen. Die Fütterung mit dem auszustehenden Präparat beginnt, wenn die Tiere mindestens 14 Tage gewichtskonstant geblieben sind. Die Fütterung erfolgt einmal täglich. Wir belassen die Tiere 8 Wochen im Versuch. Für eine Bestimmung werden 4 Tiere angesetzt. Es läßt sich in der Regel nach 3 Wochen schon entscheiden, ob ein Präparat wirksam ist oder nicht. Die Tiere erreichen nach 8 Wochen ein Gewicht von 120 g. Unwirksame Präparate führten bei dauerndem Gewichtsabfall der Tiere nach spätestens 14 Tagen zum Tode. Bei unterschwelligem Dosen (z. B. 2,5 γ α -Carotin, 2,5 γ γ -Carotin oder 2,5 γ Oxycarotin) beobachteten wir bisweilen wochenlange Gewichtskonstanz.

Darstellung. a) *Provitamine.* Zur Darstellung der Provitamine ($\alpha + \beta$ -Gemisch) eignen sich Karotten oder stark gefärbte Palmöle. Zur Darstellung aus Karotten werden die getrockneten und gemahlten Schnitzel mit Methanol vorextrahiert, wobei störende Begleitstoffe entfernt werden, hierauf mit Petroläther behandelt. Aus 10 kg Karotten erhält man bei einmaliger Extraktion mit 15 Liter Petroläther und Einengen auf etwa 1 Liter 3 g Carotingemisch, das aus Benzol-Methanol umkrystallisiert wird. Eine gute Zusammenstellung über alle Darstellungsmethoden gibt L. ZECHMEISTER. Zur Trennung von α - und β -Carotin verfährt man nach dem Prinzip der chromatographischen Adsorptionsanalyse (s. P. KARRER und O. WALKER). Reines γ -Carotin läßt sich nach A. WINTERSTEIN am besten aus den Schalen der Gonocaryumfrüchte darstellen.

b) *Vitamin.* Wesentlich für eine erfolgreiche Darstellung des Vitamins A ist die richtige Wahl des Ausgangsmaterials, da der Vitamin A-Gehalt der verschiedenen Leberöle außerordentlich schwankt (s. unter Vorkommen). Die Darstellung beruht im Prinzip darauf, daß die Trane unter Luftabschluß verseift werden und der unverseifbare Anteil nach Ausfrieren der Sterine bei tiefer Temperatur im Hochvakuum fraktioniert wird. Details über die Darstellung finden sich bei P. KARRER und Mitarbeitern sowie HEILBRON und Mitarbeitern.

b) Vitamin D (Antirachitisches Vitamin).

$C_{28}H_{44}O$. C 84,85%, H 11,11%. Mol.-Gew. 396,3.

Geschichtliche Bemerkungen. Von den früheren Forschern, die die Wichtigkeit kleinster Mengen unbekannter Stoffe in der Nahrung für Leben und Wachstum erkannten, waren sich verschiedene der Möglichkeit bewußt, daß ein Mangel an solchen Stoffen auch bei der Rachitis eine Rolle spielen könnte. So vermutete z. B. F. G. HOPKINS einen solchen Zusammenhang schon im Jahre 1906. Klarer und durch Experimente belegt wird dieser Gedanke einige Jahre später von C. FUNK und A. B. MACALLUM ausgesprochen. Die Autoren beobachteten bei Hühnern das Auftreten einer „rachitisartigen Erkrankung“, die sie richtig als Folgeerscheinung einer mangelhaften Ernährung deuteten. Sie stellten auch fest, daß die Krankheit durch Fütterung von Lebertran verhindert werden kann und schrieben die Heilwirkung des Lebertrans einem vitaminartigen Stoff zu. Eine Verwirrung entstand später dadurch, daß das antixerophthalmische Vitamin für identisch mit dem antirachitischen gehalten wurde. Daß im Lebertran nicht nur ein Vitamin, sondern deren zwei enthalten sind, wurde erst erkannt, als man den Vitamingehalt von Butter und Lebertran quantitativ vergleichend bestimmte. Es zeigt sich dabei, daß Butter etwa 200mal weniger Vitamin D enthält als Lebertran, während der Gehalt an antixerophthalmischem Faktor in beiden Ölen sich als etwa gleich groß erwies. Ferner erwies sich Spinat als sehr reich an antixerophthalmischem, sehr arm an antirachitischem Faktor. Nachdem auch noch festgestellt worden war,

daß bei der Behandlung von Leberölen mit Luft die antixerophthalmische Komponente zerstört wird, während die antirachitische erhalten bleibt, konnte McCOLLUM das ursprüngliche Vitamin A mit Sicherheit in Vitamin A und Vitamin D trennen. Von diesem Moment an trennen sich auch die Wege in der Erforschung der fettlöslichen Vitamine.

T. F. ZUCKER und PAPPENHEIMER gebührt das Verdienst, als erste ausgesprochen zu haben, daß das antirachitische Vitamin zu den Sterinen zu zählen sei. Ein Markstein in der Erforschung des Vitamins D ist die Beobachtung H. HULDSCHINSKYs, daß menschliche Rachitis durch Behandlung mit ultraviolettem Licht geheilt werden kann. A. F. HESS (1922) sowie H. STEENBOCK und Mitarbeiter zeigten im Anschluß an die Versuche HULDSCHINSKYs, daß eine große Anzahl von antirachitisch unwirksamen Nahrungsmischen durch Bestrahlen mit der Quecksilberlampe oder mit Sonnenlicht antirachitische Eigenschaften gewinnen. Außerdem wurde gezeigt, daß die Aktivierbarkeit tierischer und pflanzlicher Produkte ausschließlich von ihrem Gehalt an Cholesterin und Phytosterin abhängt, und daß sterinfreie Substanzen durch ultraviolette Bestrahlung keine antirachitischen Eigenschaften gewinnen.

In größerem Umfange wurden die Aktivierungsversuche zuerst an „reinem“ Cholesterin durchgeführt. Man war zunächst der Auffassung, daß die Cholesterinaktivierung mit Oxydationsvorgängen in direkte Beziehung zu setzen sei, bis englische Forscher zeigten, daß die Aktivierung in Abwesenheit von Sauerstoff sehr wohl möglich ist.

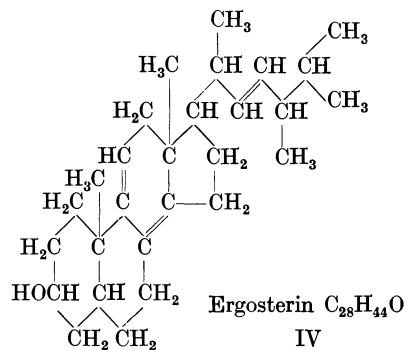
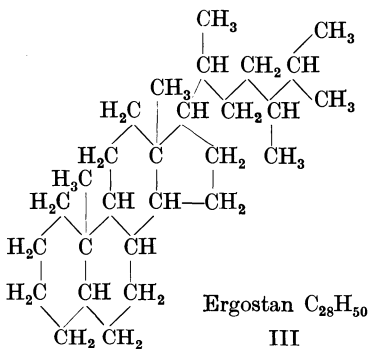
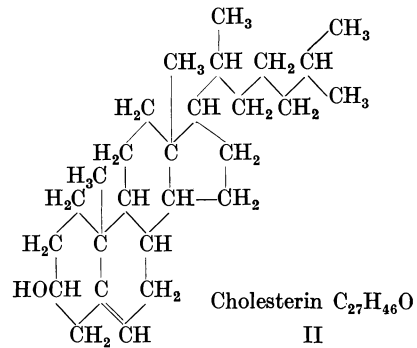
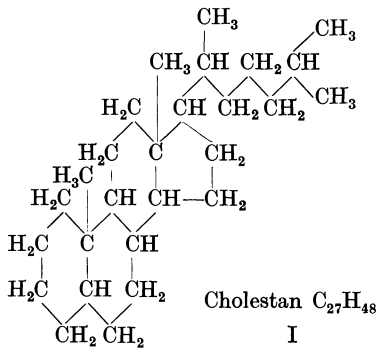
Die Natur der photochemischen Reaktion, welche zur Aktivierung des Cholesterins führt, ist zunächst rein qualitativ von A. F. HESS und M. WEINSTOCK erkannt worden. Diese Autoren konnten zeigen, daß die Aktivierbarkeit des „Cholesterins“ mit einer Änderung seiner Absorptionsbanden einhergeht. R. POHL, A. WINDAUS, A. F. HESS (1927) sowie O. ROSENHEIM und T. A. WEBSTER zeigten dann in gemeinsamer Arbeit, daß die Aktivierbarkeit des Cholesterins durch kleine Mengen eines nahe verwandten Sterins, des Ergosterins, bedingt wird.

Von dem Moment an, wo das Ergosterin als antirachitisches Provitamin erkannt worden war, bis zur Reindarstellung des Vitamins vergingen noch mehrere Jahre. A. WINDAUS und seine Schüler haben frühzeitig erkannt, daß die Verhältnisse bei der Bestrahlung des Ergosterins außerordentlich kompliziert liegen, und daß eine ganze Anzahl Bestrahlungsprodukte gebildet werden. Dieser Umstand hat dazu geführt, daß eine Zeitlang Molekülverbindungen vom eigentlichen Vitamin mit anderen Bestrahlungsprodukten für reines Vitamin gehalten wurden. Es gelang schließlich LINSERT in den Werken der I.G. Farbenindustrie A.G., Elberfeld, als erstem reines Vitamin darzustellen. Die Angaben von A. WINDAUS und LINSERT wurden kurze Zeit danach durch F. A. ASKEW und R. B. BOURDILLON bestätigt.

Konstitution. a) *Provitamine.* Die Konstitutionserforschung des Ergosterins steht in engstem Zusammenhang mit derjenigen des Cholesterins. Im Sommer 1932 haben O. ROSENHEIM und KING (a) der Cholesterinforschung einen neuen Impuls verliehen, indem sie die bis dahin gültige Formel, die 2 Sechsringe und 2 Fünfringe aufwies, durch eine solche, die 4 Sechsringe enthielt, ersetzten. WIELAND und DANE sowie ROSENHEIM und KING (b) änderten diese Formel in einigen Einzelheiten ab und kamen zur Formel II, der auch R. TSCHESCHE und A. WINDAUS zustimmten. Die Formel II für Cholesterin trifft wohl in den wesentlichsten Punkten das Richtige. Doch enthält sie noch einige Unsicherheiten, auf die A. WINDAUS, sowie L. RUZICKA und Mitarbeiter hinweisen. Durch die Untersuchungen der letzten Jahre ist mit Sicherheit erwiesen worden, daß Ergostan $C_{28}H_{50}$, der gesättigte Kohlenwasserstoff aus Ergosterin, sich nur durch den Mehrgehalt einer Methylgruppe in der Seitenkette von Cholestan unterscheidet. Nimmt man für Cholesterin die Formel II an, so ergibt sich für Cholestan das Formelbild I, für Ergostan III. Um von der Formel des

Ergostans zu derjenigen des Ergosterins zu gelangen, müssen 3 Doppelbindungen und 1 Hydroxylgruppe in das Molekül eingeführt werden. Für Ergosterin wird heute Formel IV als die wahrscheinlichste angenommen.

Sie stimmt mit manchen experimentellen Befunden überein. Unverständlich bleibt vorerst die Tatsache, daß Ergosterin sehr viel langwelliger absorbiert als es einer Verbindung mit 2 konjugierten Doppelbindungen entspricht. Wahrscheinlich spielen hier — ebenso wie auch bei manchen chemischen Reaktionen in der Sterinreihe — besondere, uns unbekannte Verhältnisse mit.

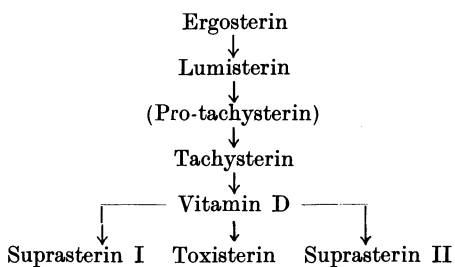


b) *Vitamin*. Die Umlagerung des Ergosterins bei der Bestrahlung führt über verschiedene Zwischenstufen zum eigentlichen Vitamin und darüber hinaus zu unwirksamen Überbestrahlungsprodukten. Welcher Art im einzelnen die Änderungen in der Konstitution sind, ist nicht bekannt, immerhin darf als sicher gelten, daß keine sehr großen konstitutiven Unterschiede zwischen Ergosterin und Vitamin D bestehen. Die Moleküle haben annähernd gleiche räumliche Dimensionen. Die Ähnlichkeit erstreckt sich auch auf die Anwesenheit der Hydroxylgruppe und der drei Doppelbindungen, von denen die eine die unveränderte Stellung in der Seitenkette innehat, während die beiden anderen noch miteinander konjugiert sind, wahrscheinlich aber in einem anderen Kohlenstoffring liegen, da bei der Oxydation mit Salpetersäure keine Methylmellophansäure erhalten wurde.

Die Verschiedenheit des Vitamin D vom Ergosterin muß, wenn nicht strukturell, so doch wenigstens sterisch bedingt sein (A. WINDAUS und A. LÜTTRINGHAUS) und kann nicht ausschließlich auf einer Umlagerung der Hydroxylgruppe

in die Epi-Stellung beruhen, denn das Vitamin ist nicht identisch mit Epi-Ergosterin.

Wenn schon zwischen Ergosterin und Vitamin D keine sehr großen Unterschiede in der Konstitution bestehen, sind um so geringfügigere Unterschiede



bei den ersten Bestrahlungsprodukten zu erwarten. Es gelang A. WINDAUS und seinen Schülern beistehende *photochemische Reihe für die Umwandlung des Ergosterins* sicherzustellen.

Vorkommen. a) *Provitamine.* In kleiner Menge scheint Ergosterin ziemlich weit verbreitet zu sein, größere Mengen finden sich in Pilzen. Über die Existenz anderer natürlicher Provitamine ist noch nichts bekannt.

b) *Vitamin.* Vitamin D findet sich ebenso wie Vitamin A im Lebertran in größerer Menge. Der Gehalt scheint bei den Knorpelfischen geringer zu sein als bei den Knochenfischen (E. POULSSON). Den höchsten Gehalt — etwa 15mal mehr als Dorschleber — hatte die Leber von *Spheroides maculatus* (Pufferfisch). Der Gehalt des käuflichen Lebertrans schwankt je nach der Provenienz und der Darstellungsweise außerordentlich. Im Durchschnitt enthält 1 kg Lebertran etwa 2 mg Vitamin. Der Gehalt anderer tierischer und pflanzlicher Fette an Vitamin D ist wesentlich geringer. Das in der Milch enthaltene Vitamin geht fast vollständig in die Butter über, die höchstens 5% vom Gehalt des Dorschlebertrans besitzt. Abgesehen von Eidotter und Speisepilzen ist der Gehalt anderer Nahrungsmittel an Vitamin D sehr gering (A. SCHEUNERT).

Eigenschaften. a) *Provitamine.* $C_{28}H_{44}O$. 1. Ergosterin. Krystallisiert aus Alkohol in silbrig glänzenden Nadeln, die 1 Mol Krystallwasser enthalten, aus Äther in Krystallwasser-freien Nadeln vom Schmelzpunkt 163° . Leicht löslich in Chloroform und einem Gemisch Benzin-Benzol, schwerer löslich in Äther, Alkohol, Essigester und fetten Ölen. $[\alpha]_D = -133^{\circ}$ (Chloroform). Ergosterin wird, besonders wenn es nicht ganz rein ist, von Luft und Licht angegriffen.

Farbreaktionen. Reaktion nach SALKOWSKI. Während Cholesterin und Sitosterin in Chloroformlösung mit konzentrierter Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung der Chloroformschicht zeigen, tritt bei der entsprechenden Probe mit Ergosterin Rotfärbung der Schwefelsäureschicht ein.

Die Reaktion nach ROSENHEIM mit Trichloressigsäure gibt eine rosarote, allmählich blau werdende Färbung.

Reaktion nach TORTELLI-JAFFÉ (modifiziert nach HÄUSSLER und BRAUCHLI). 5 ccm reines Olivenöl werden mit einer Lösung von Ergosterin in 10 ccm Chloroform und 1 ccm Eisessig gemischt. Fügt man hierzu 2,5 ccm einer Lösung von 10% Brom in Chloroform und schüttelt durch, so tritt starke Grünfärbung auf. Beurteilung der Farbe nach etwa 10 Minuten. 1 mg Ergosterin gibt noch eine deutliche, 0,5 mg eine gegen einen Blindversuch erkennbare Grünfärbung.

2. Lumisterin. Krystallisiert in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 118° $[\alpha]_D^{18} = +191^{\circ}$ Absorptionsbanden bei 265 und 280 $m\mu$. Farbreaktion nach LIEBERMANN-BURCHARD ist 8mal schwächer als beim Ergosterin. Die Reaktion nach TORTELLI-JAFFÉ ist beim Lumisterin etwa 4mal stärker als beim Vitamin D. Ungiftig und unwirksam. Geht beim Bestrahlen in Vitamin D über.

3. Tachysterin. Krystallisiert nicht. Ist im Gegensatz zum Lumisterin und Vitamin linksdrehend. Zeigt eine sehr hohe Absorptionsbande bei $280\text{ m}\mu$. Reagiert sehr rasch mit Citraconsäureanhydrid, daher die Bezeichnung Tachysterin. Farbreaktionen sind nicht charakteristisch. Etwa halb so giftig wie Vitamin D.

b) *Vitamin D*. $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}$ (Calciferol). Krystallisiert in farblosen Nadeln oder Prismen vom Schmelzpunkt $115\text{--}116^\circ$ (nach Einbringen des Röhrchens bei 110° und ziemlich raschem Erwärmen). Wird das Vitamin eine halbe Stunde auf 102° erhitzt, so schmilzt es fast vollständig schon bei dieser Temperatur. In Chloroform, Benzol, Essigester sehr leicht, in Äther, Petroläther und Alkohol leicht, in Methanol weniger löslich; bei $+7^\circ$ löst es sich in 14 Teilen Aceton. Leicht löslich in Fetten und Ölen. Dreht im Gegensatz zu Ergosterin stark rechts. Drehung ist stark vom Lösungsmittel abhängig (s. unten). Besitzt bei $265\text{ m}\mu$ eine Absorptionsbande. Extinktionskoeffizient $E + 485 (\pm 5)$. Während man anfänglich annahm, daß das Vitamin D nicht luftempfindlicher sei als Ergosterin, geben A. L. BACHARACH und Mitarbeiter neuerdings an, daß es bei Luftzutritt ziemlich rasch verfärbt wird. Es kann sich nach 9 Monaten unter Umständen in ein braunes Harz verwandeln. Es handelt sich dabei um oxydative Vorgänge, die beschleunigt werden, wenn das Vitamin fein pulverisiert oder etwas erhitzt wird. Unter Luftabschluß wird es bei 37° im Verlauf von 6 Monaten nicht verändert, ebensowenig durch 10stündiges Erhitzen auf 115° . Bei 125° ist es im Hochvakuum unzersetzt sublimierbar. Durch vierstündiges Erhitzen auf 180° geht es in zwei physiologisch unwirksame Isomere über.

Vitamin D ist, wie alle übrigen Bestrahlungsprodukte des Ergosterins, mit Digitonin nicht fällbar.

Ob das in der Natur vorkommende antirachitische Vitamin mit dem künstlich dargestellten identisch ist, ist noch nicht sicher bewiesen, wenn auch aus verschiedenen Gründen wahrscheinlich geworden. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von natürlichen Vitamin D-Konzentraten stimmen, soweit ein Vergleich möglich ist, mit denen des künstlich dargestellten Vitamins überein. Es liegen ferner eine ganze Anzahl Angaben darüber vor, daß das Vitamin auch in der Natur photochemisch aus einer inaktiven Vorstufe gebildet wird. Man fand z. B., daß Sommermilch wirksamer ist als Wintermilch, Sommerspinat wirksamer als Winterspinat, freigewachsene Pilze wirksamer als Champignons, die im Dunkeln gezogen waren. Keimlinge von Getreide oder von Bohnen waren unwirksam, wenn sie sich unter Ausschluß von Licht gebildet hatten (V. G. HELLER und R. ST. JULIAN). Zu anderen Ergebnissen kamen A. SCHITTENHELM und B. EISLER.

Derivate. Zur Reinigung und Identifizierung des Vitamins eignen sich: p-Nitrobenzoylverbindung, Schmelzpunkt $90\text{--}93^\circ$ und besonders die Dinitrobenzoylverbindung, Schmelzpunkt $147\text{--}148^\circ$ aus Aceton in dunkelgelben Prismen. $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (in 1%iger Benzollösung).

Nachweis und Bestimmung des Vitamin D. Zur quantitativen Bestimmung des Vitamins D kommen die im folgenden beschriebenen biologischen Methoden in Betracht. Die Grundlage aller dieser Methoden ist die experimentelle Erzeugung von Rachitis durch eine Ernährung, die außer Vitamin D alle Nährstoffe, Vitamine sowie ein bestimmtes Verhältnis von Ca/P enthält. Eine bekannte

rachitogene Kost ist die von McCOLLUM unter Nr. 3143 beschriebene; sie setzt sich zusammen aus 33% Weizen, 33% Mais, 15% Weizenkleber, 15% Gelatine, 3% CaCO₃ und 1% NaCl. Als Versuchstiere dienen nach besonderen Vorschriften gezüchtete und gehaltene, junge Ratten.

I. Prophylaktische Methoden. Es wird festgestellt, welche kleinste Dosis einer Substanz das Auftreten der Rattenrachitis eben noch verhindern kann.

a) Röntgenmethode (A. WINDAUS und F. HOLTZ, A. SCHEUNERT und M. SCHIEBLICH, F. HOLTZ, F. LAQUER, H. KREITMAIR und T. MOLL). Ein Teil der Ratten dient zur Kontrolle, ob bei der rachitogenen Kost tatsächlich Rachitis auftritt, ein anderer Teil der Versuchstiere erhält etwa 14 Tage lang das zu prüfende Präparat, ein weiterer Teil das zum Vergleich dienende Standardpräparat. Zur Diagnosestellung dient die Röntgenaufnahme des Kniegelenkes. Eine Substanz gilt in der gebotenen Tagesdosis als wirksam, wenn mindestens 80% der Versuchstiere geheilt sind und eine mindestens 12%ige Gewichtszunahme aufweisen, während die Kontrolltiere einwandfrei rachitisch sein müssen.

b) Gravimetrische Methode (H. CHICK, K. M. SOAMES). Zur Diagnosestellung wird der Aschegehalt der Knochen herangezogen, nach einer Versuchsdauer von 3—4 Wochen wird der Aschegehalt z. B. der Hinterbeine der Versuchstiere nach gegebenen Vorschriften ermittelt; er muß, wenn die gebotene Dosis als wirksam gelten soll, im Durchschnitt gleich dem der mit Standardlösung ernährten Tiere sein. Heilskala nach F. M. HUME.

II. Therapeutische Methoden. Es wird festgestellt, welche kleinste Dosis einer Substanz eine experimentell erzeugte Rachitis wieder ausheilt.

a) „Line-test“-Methode (McCOLLUM (a), K. H. COWARD). Die rachitischen Tiere erhalten 10—14 Tage die zu untersuchende Substanz bzw. die Standardlösung. Einige Tiere werden weiter mit rachitogener Kost gefüttert und müssen bei Versuchsende noch rachitisch sein. Zur Diagnosestellung wird ein Knochenglied z. B. Tibia oder Femur, präpariert, mit Formaldehyd behandelt, gespalten, mit Silbernitrat getränkt und belichtet. An der Epiphysenlinie abgelagertes Calciumphosphat, das den Fortgang der Heilung anzeigt, gibt sich infolge der Photolyse des gebildeten Silberphosphates durch Schwarzfärbung zu erkennen. An der Intensität dieser Linien lassen sich verschiedene Stadien der Heilung erkennen (C. F. BILLS, R. S. MORGAN).

b) Röntgenmethode (E. POULSSON und H. LÖWENSKIOLD, O. SCHULZ). Bei Versuchsbeginn wird das Kniegelenk der mit rachitogener Kost gefütterten Ratten röntgenologisch auf Anwesenheit von Rachitis geprüft; nach 2—3 Wochen langem Versuch wird auf gleichem Wege festgestellt, wieweit die Heilung fortgeschritten ist. Auch für diese Methode sind Standardskalen für die verschiedenen Heilungsstufen aufgestellt worden (I. W. R. EVERSE, R. B. BOURDILLON).

Allgemeine Bemerkungen zu den verschiedenen biologischen Bestimmungsmethoden. Der Aschenmethode, die recht objektiv ist, wird der Vorwurf der Umständlichkeit gemacht. Bei der Line-test-Methode wird vor allem die Unmöglichkeit einer Diagnosestellung bei Versuchsbeginn kritisiert. Am meisten dürften sich die Röntgenmethoden durchgesetzt haben. In Deutschland wird meistens die prophylaktische Methode benutzt, da sie den Vorteil der Schnelligkeit hat.

Den biologischen Methoden von H. JEPHCOTT und H. NASER dürfte eine Bedeutung zum raschen qualitativen Nachweis zukommen. Der Line-test wird von verschiedenen Autoren abgelehnt, vielfach begnügt man sich mit der Konstatierung des ersten Heilungsbeginns; die Menge Vitamin D, die nach 8tägiger Verabfolgung bei mindestens 20 rachitischen Ratten beginnende Heilung erkennen läßt, ist als englische Einheit bezeichnet worden. Diese Menge entspricht etwa 0,1 γ bestrahltem Ergosterin.

Standard. 1. Die M.R.C.-Einheit (Medical Research Council-Einheit) ist auf der Vitaminkonferenz als internationale Einheit angenommen worden. Der internationale Standard wird folgendermaßen hergestellt: Eine 0,1% Lösung von Ergosterin in absolutem Alkohol wird 30 Minuten im rotierenden Quarzrohr mit unfiltriertem Quecksilberdampflicht aus 15 cm Abstand bestrahlt, der Alkohol bei 45° im Vakuum verdampft, und der Rückstand in Olivenöl zu einer Konzentration von 0,01% gelöst.

Die internationale Einheit bedeutet die Vitamin D-Wirksamkeit von 1 mg der internationalen Standardlösung.

2. Die D.V.E. (D-Vitamin-Einheit) bezeichnet die kleinste Menge eines Heilmittels, die in der Lage ist, eine röntgenologisch festgestellte Rattenrachitis in 3 Wochen zur Ausheilung zu bringen.

3. Die Schutz-Einheit-D (S.E.D.) bezeichnet die kleinste Substanzmenge, die bei mindestens 80% der Ratten im Schutzversuch (Röntgenmethode) normales Knochenwachstum gewährleistet. Die Tiere müssen dabei mindestens 5 g an Gewicht zunehmen. Hundert solcher „Schutzeinheiten“ werden als eine „klinische Einheit“ bezeichnet. Die M.R.C.-Einheit enthält etwa 5—6 Schutzeinheiten.

Darstellung des Vitamins. Versuche zur Darstellung des Vitamins aus dem natürlichen Substrat sind nach der Entdeckung der Aktivierbarkeit des Ergosterins in den Anfängen steckengeblieben. Auf photochemischem Wege läßt sich das Vitamin D folgendermaßen gewinnen: Eine ätherische Ergosterinlösung wird mit dem durch eine 1%ige Xylollösung filtrierten Licht einer Quecksilberbogenlampe bis zu einer Umwandlung von 50—70% bestrahlt (Luftabschluß!). Das unveränderte Ergosterin wird mit Digitonin ausgefällt, der von Ergosterin vollständig befreite Rückstand in wenig Pyridin gelöst, mit 3,5% Dinitrobenzoylchlorid verestert, und der Dinitrobenzoesäureester bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert. Verseifung mit alkoholischer Lauge liefert reines Vitamin D.

Einfluß der Wellenlänge. Strahlen aller Wellenlängen, die in den Absorptionsbereich des Ergosterins (245—315 $m\mu$) fallen, erzeugen Vitamin. Mit kurzwelligem Licht ($\lambda < 275 m\mu$) scheint die Vitaminausbeute klein zu sein; es entsteht dagegen viel Tachysterin, das durch kurzwelliges Ultraviolett offenbar nur langsam verändert wird. Mit langwelligem Licht ($\lambda > 284 m\mu$) sollte nach E. KISCH und T. REITER ein ungiftiges Produkt entstehen, eine Angabe, die durch A. WINDAUS bald widerlegt werden konnte. Solche Produkte enthielten viel Lumisterin. Die besten Vitaminausbeuten erhielt A. WINDAUS mit dem Licht des Magnesiumfunken, dessen Hauptemission bei 278—290 $m\mu$ liegt. Die schädlichen kurzen Wellen des Hg-Lichtes lassen sich durch Filter wie Benzol, Xylol usw. fernhalten. Mit Sonnenlicht konnte auch eine Aktivierung des Ergosterins erreicht werden [A. JENDRASSIK, O. ROSENHEIM und T. A. WEBSTER (1927)].

c) Vitamin E (Antisterilitätsvitamin).

Geschichtliche Bemerkungen. Den ersten Anhaltspunkt über die Existenz eines für die normale Fortpflanzung notwendigen Vitamins gewannen MATTILL und CONKLIN im Jahre 1920. Sie fanden, daß Ratten, die mit Milch gefüttert wurden, trotz guten Wachstums und guten Aussehens in der Regel steril waren. EVANS und SCOTT sowie SURE kamen einige Jahre später unabhängig voneinander zu der Feststellung, daß eine Diät, die alle notwendigen Nährstoffe sowie die Vitamine A, B und D (Hefe und Lebertran) enthielt, zu einer partiellen Unfruchtbarkeit in der ersten, zu einer totalen in der zweiten Rattengeneration führte. Normale Fortpflanzung trat erst ein, wenn frischer Salat, Weizenkeimlinge oder Alfalfaheu verfüttert wurde. Demgegenüber stellten NELSON, HELLER und FULMER, ANDEREGG, MAZÉ, WOODS sowie PALMER und KENNEDY fest, daß Ratten auch bei Milchnahrung ihre Fortpflanzungsfähigkeit bewahren. Nur wenn der Nahrung eine bestimmte Menge Speck zugesetzt wurde, trat Sterilität ein. NELSON nahm daher an, daß der Sterilität bedingende Faktor in der EVANSSchen Diät der hohe Speckgehalt sei.

Die Forschungsergebnisse über Vitamin E finden sich zusammengestellt bei SURE und bei EVANS und BURR. In einer Übersicht weist J. JUHASZ-SCHÄFFER im Jahre 1931 darauf hin, daß die Vitamin E-Frage in Europa unbeachtet bliebe und mit ziemlicher Skepsis betrachtet würde (s. hierzu KREITMAIR). Tatsächlich sind die Fortschritte in der Vitamin E-Forschung im Vergleich zu denjenigen der anderen Vitamine seit den ersten Befunden von EVANS sehr gering. In neuester Zeit befassen sich F. P. BOWDEN und T. MOORE mit der Untersuchung von Vitamin E.

Konstitution und Eigenschaften. Über die Konstitution des Vitamin E ist noch nichts bekannt. EVANS beschrieb ein Konzentrat, das die Zusammensetzung $C_{36}H_{64}O_2$ besaß. Nach Untersuchungen von EULER und KLUSMANN bestehen vielleicht Beziehungen zwischen den Xanthophyllen und Vitamin E. Tatsächlich reichern sich Xanthophylle auffallenderweise in den Organen der Sexualsphäre (z. B. Lutein im Ei) an.

Das von EVANS gewonnene Konzentrat stellt ein goldorange gelbes, bei 0° erstarrendes Öl mit der Jodzahl 220 und einem Brechungsindex $N = 1,5009$ dar. Siedepunkt bei 0,1 mm 150° ohne Zersetzung. Löslich in Petroläther, Äther, Aceton, Benzol, Alkohol. In Pentan leichter löslich als die Sitosterine, ein Umstand, der die Abtrennung dieser Begleitsubstanzen ermöglicht. Vitamin E zeigt keine Sterinreaktionen.

Durch Brom sowie Essigsäureanhydrid wird es zerstört. Durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht wird es im Verlauf von 45 Minuten teilweise zerstört. Durch Erhitzen auf 150—170° wird es nicht verändert. Ziemlich beständig gegen Oxydationsmittel.

Vorkommen. Die Feststellungen von CUMMINGS und MATTILL, daß Vitamin E während der Autoxydation von Fetten zerstört wird, erklärt zum Teil die widersprechenden Angaben über das Vorkommen dieses Vitamins.

Am vitaminreichsten scheinen grüne Blätter sowie die Keimlinge verschiedener Samen zu sein. Aus Weizenkeimlingen kann ein Öl gewonnen werden, welches in Dosen von 15—20 mg pro Tag und Ratte normale Fortpflanzung sichert. Ist im Endosperm von Cerealien nicht enthalten. Pflanzliche Öle enthalten in der Regel kleine Mengen Vitamin E; Maisöl reichlicher.

EVANS und HOAGLAND stellten eine Synthese des Vitamin E in grünen und etiolierten Kanadischen Erbsen, die in einer Nährlösung wuchsen, fest. In größeren Mengen in Alfalfa-, Begonia- und Lattichblättern nachgewiesen.

Nachweis und Bestimmung. Zum Nachweis des Vitamin E kommt bis jetzt nur die biologische Methode in Betracht, die sehr zeitraubend ist, da sich die Versuche über mindestens ein Jahr erstrecken müssen. Häufig werden die Resultate erst in der zweiten Rattengeneration eindeutig. Der weibliche Organismus ist anscheinend in der Lage, in großem Umfang Vitamin E zu speichern. Er gibt die Reserven nur sehr langsam, etwas rascher in der Gravidität ab. Der junge und fetale Organismus hat einen besonders hohen Vitamin E-Bedarf und ist daher gegen E-Mangel sehr empfindlich.

Eine geeignete Mangeldiät ist die von EVANS unter Nr. 256 beschriebene:

Casein (extrahiert)	24 %,
Getreidestärke	72 %,
Salzgemisch	4 %.

Zu je 5 kg hiervon:

FeCl ₃ in Ätherspray	1 g,
Trockenhefe	4 g,
Lebertran	6 g.

Zur Prüfung eines Stoffes auf Vitamin E-Wirkung stellt man fest, ob er imstande ist, bei einer weiblichen Ratte, welche mindestens eine typisch verlaufene Fetusresorption durchgemacht hat, wieder normale Fruchtbarkeit hervorzubringen. Zur Feststellung, ob eine Resorption stattgefunden hat, müssen folgende 4 Faktoren berücksichtigt werden:

1. normaler Genitalcyclus, Ovulation (Scheidentest).
2. Befruchtung zur Zeit des Oestrus, nachgewiesen durch die Anwesenheit von Spermatozoen in der Vagina; Vaginalpfropf.
3. Implantation des befruchteten Eies (Placenta).
4. Absterben des Fetus und Resorption, nachgewiesen durch die charakteristische Gewichtskurve.

Die normale Fruchtbarkeit muß durch die Geburt eines Wurfes dokumentiert werden. Im allgemeinen ist angenommen worden, daß die Resorption des Fetus eine für den Vitamin E-Mangel spezifische Erscheinung ist. SURE dagegen hat solche Resorptionen anscheinend auch bei Ratten, die unter Vitamin A-Mangel litten, beobachtet, obgleich die Dosis an Vitamin E sehr reichlich war.

Nach den neuesten Feststellungen von R. KUHN und H. BROCKMANN (b) über die quantitativen Verhältnisse bei Vitamin A-Mangel sind manche Angaben über das Vitamin E nachzuprüfen. KUHN und BROCKMANN (2) konnten zeigen, daß schon mit einer kleinen Menge Provitamin A die leicht erkennbaren Merkmale des Vitamin A-Mangels (Xerophthalmie, Gewichtsabnahme) behoben werden können, während erst die 5—8fache Dosis ausreichend war, um einen normalen Genitalcyclus hervorzubringen. Solange nicht erwiesen ist, daß die sog. E-Tiere hinreichende Mengen von Vitamin A erhalten haben, muß damit gerechnet werden, daß es sich um A-Avitaminosen handelt.

In der oben angegebenen Kostform wird eine ätherische Eisenchloridlösung über das Futter versprüht. Diese Maßnahme wird als günstig angesehen für Erzeugung von E-Avitaminosen; sie bewirkt jedoch unbedingt zum mindesten eine partielle Zerstörung des Vitamin A (als Lebertran zugesetzt).

Ganz klar liegen die Verhältnisse auf dem Gebiet des Vitamin E keineswegs, um so weniger, als noch unbekannt ist, welche Rolle der auf S. 454 beschriebene fettlösliche Faktor bei der Fortpflanzung spielt.

d) Fettlöslicher Wachstumsfaktor.

Über die Existenz eines von den fettlöslichen Vitaminen A, D und E verschiedenen, ebenfalls fettlöslichen Wachstumsfaktors liegen verschiedene Angaben vor. Im Jahre 1923 zeigten C. FUNK und Mitarbeiter, daß dem Handels-casein durch Extraktion mit Alkohol usw. eine für das Rattenwachstum wichtige Substanz entzogen wird. Nachdem auch H. v. EULER (1923) die Existenz eines solchen Faktors angenommen hatte, zeigte EVANS (1927), daß eine fettfreie, hochgereinigte Diät auch nach Zulage sämtlicher bekannter Vitamine nicht imstande ist, das Wachstum junger Ratten aufrecht zu erhalten. COWARD, KEY und MORGAN zeigten dann, daß junge Ratten, die eine vollwertige Diät mit sämtlichen B-Faktoren sowie die Vitamine A, B und E erhielten, zwar anfangs gut an Gewicht zunahmten, nach 30—50 Tagen das Wachstum jedoch einstellten, wenn der Eiweißbedarf durch ein besonders gereinigtes Casein gedeckt wurde. Wurde dieses sog. vitaminfreie Casein durch ein anderes Casein ersetzt, so trat normales Wachstum ein. Aus dem angewandten „Light-white casein“ ließ sich der „fettlösliche“ Wachstumsfaktor durch Fettlösungsmittel allerdings nur sehr unvollkommen extrahieren. Möglicherweise wird bei der Extraktion, die in der Hitze ausgeführt werden muß, der wirksame Faktor zerstört. Der Faktor läßt sich leicht aus Weizenkeimlingen extrahieren; er soll ferner in Milch, Salat, Spinat, Gras, Heu usw. enthalten sein. Junge Ratten, die ohne diesen Faktor ernährt worden sind, bleiben im Wachstum zurück. Sie erreichen nie das Gewicht normal gefütterter Tiere. Die Geschlechtsreife tritt verspätet ein, ferner verweigern diese Tiere die Aufzucht ihres Wurfes. Außerdem treten Veränderungen an den Genitalorganen auf. Nach B. C. GUHA, der die Existenz dieses Faktors ebenfalls bestätigt, sind Männchen einem Mangel dieses Vitamins gegenüber empfindlicher als Weibchen.

B. Wasserlösliche Vitamine.

a) Vitamin B-Komplex.

Geschichtliche Bemerkungen. Die Grundlagen zur Erforschung des Vitamin B-Komplex gab C. FUNK (IV) durch Untersuchungen im Jahre 1911, in denen die ersten wertvollen Angaben über die chemische Natur des Vitamins gemacht wurden. Es gelang diesem Forscher, die ersten aktiven Vitaminpräparate in krystallisierter Form aus Reiskleie darzustellen. Obgleich der Reinheitsgrad dieser Präparate nach unseren heutigen Begriffen ein verhältnismäßig geringer war, erwies sich doch die Annahme, daß das Vitamin eine stickstoffhaltige Verbindung sei, als zutreffend. Wenn es trotz der Erfolge, die C. FUNK bei der chemischen Erforschung des Vitamin B beschiedenen waren, noch 20 Jahre gedauert hat, bis das reine Antiberiberi-Vitamin dargestellt wurde, so lag das daran, daß die Verhältnisse gerade beim „Vitamin B“ außerordentlich viel komplizierter liegen, als man sich vorgestellt hat.

Schon C. FUNK und Mitarbeitern (a, b, c) gelang es, zu zeigen, daß das Vitamin B kein einheitlicher Stoff sein könne. Durch Schütteln von Hefeextrakt mit Fullererde ließ sich ein Bestandteil abtrennen, der mit Reis gefütterten Tauben verabreicht, die Tiere am Leben erhielt, während sich diese Fraktion für Ratten als unzulänglich erwies. Wurde das Filtrat mit der doppelten Menge Fullererde ausgeschüttelt, und auch diese Fraktion an Ratten verfüttert, so besserte sich der Zustand der Tiere ganz erheblich. Die Ratten ließen sich aber nicht dauernd am Leben erhalten, wenn nicht auch das letzte Filtrat verabreicht wurde.

Nachdem EMMETT und LUROS, LEVENE und MUHLFELD festgestellt hatten, daß man zwischen einem antineuritischen Taubenfaktor und einem wachstumsfördernden Rattenfaktor zu unterscheiden habe, dauerte es noch einige Jahre, bis SMITH und HENDRICK sowie GOLDBERGER, WHEELER, LILLIE und ROGERS mit überzeugender Sicherheit fest-

stellen konnten, daß man zwischen einem antineuritischen Faktor (B_1) und einem Antipellagrafaktor (P.P.; B_2) zu unterscheiden habe. Später kamen zu diesen beiden wasserlöslichen Vitaminen der B-Reihe noch eine ganze Anzahl weiterer hinzu, über die bis jetzt noch wenig bekannt ist. Das Vitamin B_1 ist in krystallisierter Form bekannt. H. W. KINNERSLEY, I. R. O'BRIEN, R. A. PETERS und VERA READER haben in neuester Zeit aus 2000 kg Hefe 500 mg Vitamin dargestellt. Das Vitamin B_2 wird von R. KUHN, P. GYÖRGY und TH. WAGNER-JAUREGG eingehend untersucht. Wir verdanken Herrn TH. WAGNER-JAUREGG die Mitteilung, daß die Darstellung krystallisierter Vitamin B_2 -Präparate Ende Mai 1933 gelungen ist (s. unten).

1. Vitamin B_1 (Antiberiberi-Vitamin).

Zusammensetzung. Darüber, daß Vitamin B_1 schwefelhaltig ist, sind sich die verschiedenen Forscher einig. Eine Zusammenstellung über die im Moment diskutierten Formeln findet sich bei A. WINDAUS, R. TSCHESCHE und H. RUHKOPF, sowie bei R. TSCHESCHE. Zu den Analysen von A. WINDAUS paßt am besten die Formel $C_{12}H_{16}ON_4S$, zu denjenigen von VAN VEEN die Formel $C_{12}H_{20}O_2N_4S$, zu denjenigen von OHDAKE die Formel $C_{12}H_{16}O_2N_4S$.

In neuester Zeit kommen KINNERSLEY, O'BRIEN und R. A. PETERS zum Schluß, daß auch die von ihnen gewonnenen wirksameren Krystallisationen von Vitamin B_1 noch nicht rein sind. Möglicherweise sind auch die besten B_1 -Fraktionen mit schwefelfreiem B_4 vermischt, so daß bei weiterer Reinigung der Schwefelgehalt ansteigen würde. Tatsächlich finden KINNERSLEY und Mitarbeiter etwa 1% mehr Schwefel als die anderen Forscher, ein Umstand, der wohl nicht allein auf verschiedenen Wassergehalt zurückzuführen ist.

Vorkommen. Über das Vorkommen des antineuritischen Vitamins liegen eingehende ältere Untersuchungen von COOPER sowie CHICK und HUME vor. In nachfolgender Tabelle ist der Vitamin B_1 -Gehalt verschiedener Nahrungsmittel in Rattenwachstumseinheiten (R.W.E.) (s. unten) angegeben:

Preßhefe	150	Haselnüsse	100
Vollkornbrot	40	Mandeln	50
Spinat, Kohl, Karotten, Salat, Erbsen	20—30	Eigelb	50—100
Linsen	60	Rindsleber	100—160
Bohnen, Kartoffeln, Tomaten . .	10—15	Milch	10—15

CHICK und HUME haben eingehende Untersuchungen über die Verteilung des antineuritischen Vitamins in Samen angestellt. Die größten Mengen finden sich im Embryo oder Keimling, weniger im Perikarp und in der Aleuronschicht, während im Endosperm praktisch nichts enthalten ist. Trockene Erbsen sowie Linsen enthalten reichlich Vitamin B_1 . Sehr reich ist Hefe. Lattich enthält doppelt so viel B_1 wie Kohl und Spinat, nicht weniger als Eigelb oder Reiseembryonen (bezogen auf Trockengewicht). Unter den Wurzelgemüsen nehmen bezüglich des B_1 -Gehaltes Karotten den ersten, Kartoffeln den letzten Platz ein, dennoch spielen letztere als B_1 -Quelle für die menschliche Ernährung eine große Rolle. Neueste Zusammenstellung über das Vorkommen s. PLIMMER, RAYMOND und LOWNDES.

Eigenschaften. Krystallisiert aus alkoholischen Lösungen auf Zusatz von Petroläther in Nadeln, aus saurer Alkohollösung in schönen, einheitlich erscheinenden Platten. Schmelzpunkt 221° . Beim Kochen mit 10% Bariumhydroxydlösung wird Ammoniak und Schwefelwasserstoff abgespalten. Beim Erwärmen

mit 2n-Salzsäure auf 160° etwa 1 Mol NH₃, während der Schwefel im Molekül verbleibt. Beim Behandeln mit kalter Permanganatlösung wird der im Vitamin enthaltene Schwefel zu Schwefelsäure oxydiert.

Fällbar durch Phosphorwolframsäure, aus Verdünnungen $\frac{1}{100\,000}$ bis $\frac{1}{1\,000\,000}$ mit Natriumphosphorwolframat bei $p_H = 5,0$ (!). Mit Sublimat in Gegenwart von Natriumacetat, bei Abwesenheit von Natriumacetat löst sich die entsprechende Fällung sofort wieder auf. Mit Quecksilbersulfat in saurer Lösung nicht fällbar, ebensowenig mit wässriger Pikrinsäure. Fällbar mit Pikrolonsäure, Goldchlorid, Platinchlorid.

Vitamin B₁ gibt keine Ninhydrinreaktion, die SAKAGUCHI-Reaktion ist bei ganz reinen Präparaten negativ. Es zeigt eine Absorptionsbande bei 248 m μ , die auch nach der Inaktivierung des Vitamins durch Behandeln mit Alkali erhalten bleibt.

Derivate. Chlorhydrat. Schmelzpunkt 250° (Zersetzung), in absolutem Alkohol schwer löslich. Löslichkeit wird durch geringen Wassergehalt außerordentlich erhöht.

Chloraurat. Schmelzpunkt 190—198° (Zersetzung), etwa 41% Au. Rufianat (1 Mol. Vit. + 2 Mole Rufiansäure). Aus Chlorhydrat mit Rufiansäure, aus Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt 291° (Zersetzung).

Bestimmung. Eine chemische Methode zur Erkennung und Bestimmung von Vitamin B₁ existiert bisher nicht. Es stehen jedoch verschiedene biologische Testmethoden zur Verfügung, von denen der „kurative Taubentest“ (curative pigeon test) nach KINNERSLEY, PETERS und READER am meisten angewandt wird. Auch der kurative Rattentest gibt gute Resultate, während diejenigen Methoden, denen die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamin B₁ zugrunde gelegt wird, weniger spezifisch sind. Die Feststellung der Wachstumswirkung ist zeitraubend und weniger empfindlich, die Resultate hängen vor allem bei Tauben sehr von der Diät ab, da der B₁-Bedarf mit der Calorienzufuhr steigt, soweit diese durch Kohlehydrat- und Eiweißfütterung erfolgt. Nach EVANS und LEPKOVSKY ist der B₁-Bedarf bei fettreicher Kost kleiner als bei Normalkost.

a) *Kurativer Taubentest* nach KINNERSLEY, PETERS und VERA READER. Die Tauben werden zunächst in einer 3—4wöchentlichen Vorperiode mit einer gemischten Kost standardisiert und dann mit besonders sorgfältig gewaschenem und autoklaviertem Reis gefüttert, bis sie an manifester Polyneuritis (Kopfretraktion) erkrankt sind. Nun erhalten die Tiere eine einmalige Dosis der zu untersuchenden Substanz. Das Gewicht dieser Dosis, dividiert durch die Anzahl der Tage bis zum Wiederauftreten der Krämpfe ergibt die Taubentagesdosis des Präparates. Man kann das Präparat durch Injektion verabreichen, wobei 30% weniger Vitamin gebraucht werden als peroral.

Die von den verschiedenen Forschern gewonnenen Vitamin B₁-Fraktionen zeigten im Taubentest folgende Werte:

B. C. P. JANSEN, H. W. KINNERSLEY, R. A. PETERS und V. READER . . .	7—9 γ
B. C. GUHA	12—24 γ
R. R. WILLIAMS, R. E. WATERMANN und S. GURIN	40 γ
S. OHDAKE	20—50 γ
A. WINDAUS, R. TSCHESCHE, H. RUHKOPF, F. LAQUER, F. SCHULTZ	2,4 γ
H. W. KINNERSLEY, I. R. O'BRIEN, R. A. PETERS	1,6±0,4 γ

Nach der neuesten Untersuchung von R. A. PETERS und J. ST. L. PHILPOT bestehen zwischen der Höhe der Absorptionsbanden des Vitamins B₁ und seiner Wirkung enge Beziehungen.

b) *Kurativer Rattentest* nach M. E. SMITH und KINNERSLEY, PETERS und READER (1928). Man verwendet junge (SMITH) oder ausgewachsene Ratten (KINNERSLEY), denen man folgende Vitamin B-freie Diät verabreicht: Casein B.D.H. 20%, Reisstärke 70%, Agar-Agar 2%, Salzgemisch (MCCOLLUM) 5%, Lebertran 3%, bei p_H = 9 autoklavierter Hefeextrakt. Beim Auftreten der B₁-Mangelsymptome gibt man die zu untersuchende Substanz peroral, nach 30 Minuten zeigt sich der Heilungseffekt. Die Berechnung der Rattentagesdosis erfolgt wie beim Taubentest. 1 Rattendosis entspricht etwa 0,5—1 Taubendosis.

c) *Rattenwachstumstest* (CHICK und ROSCOE). Man ernährt Ratten Vitamin B₁-frei, bis Wachstumsstillstand eintritt. Dann füttert man 5 Wochen lang täglich die zu untersuchende Substanz. Als Rattenwachstumseinheit (R.W.E.) bezeichnet man diejenige Tagesdosis, die bei dieser Fütterung eine wöchentliche Gewichtszunahme von 10—12 g bewirkt. Eine Taubentagesdosis entspricht etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ R.W.E.

Internationaler Standard. Der wässrige Extrakt von 100 kg Reisschalen wird mit 3 kg Fullererde einen Tag geschüttelt (p_H = 4,4), die Fullererde gewaschen und getrocknet. 10 mg dieses Adsorbates werden als internationale Einheit bezeichnet. 2—3 internationale Einheiten entsprechen einer kurativen Tagesdosis. 1—2 Einheiten einer R.W.E.

Darstellung. Nach H. W. KINNERSLEY, I. R. O'BRIEN, R. A. PETERS und VERA READER. Die Autoren haben aus 2000 kg Hefe 500 mg Vitamin B₁ erhalten, das wirksamer ist, als alle anderen bis jetzt gewonnene Präparate. Der wässrige Hefeextrakt wird zunächst mit Bleiacetat behandelt, hierauf mit Bariumhydroxyd. Durch Adsorption an Tierkohle erhält man eine Fraktion von Vitamin B₄ (saure Adsorption) und eine von B₁ (neutrale Adsorption). Die weitere Reinigung beruht auf dem Umstand, daß B₁ durch Natriumphosphorwolframat bei p_H = 4,5 gefällt wird.

A. WINDAUS und Mitarbeiter geben eine Methode zur Darstellung von Vitamin B₁ aus Hefe an, nach welcher man zwar bessere Ausbeuten an krystallisiertem Produkt aber anscheinend weniger reine Präparate als nach KINNERSLEY, O'BRIEN, PETERS und READER erhält.

2. Vitamin B₂ (Antipellagravitamin).

Geschichtliche Bemerkungen. C. FUNK hat als erster ausgesprochen, daß die Pellagra ebenso wie Beriberi auf einen Vitaminmangel zurückzuführen sei. Nach den neuesten Forschungen ist es wahrscheinlich geworden, daß die Pellagra keine reine B₂-Avitaminose darstellt.

Konstitution. Über die Konstitution dieses Vitamins ist noch nichts bekannt. Es ist sicher stickstoffhaltig. Nach den Untersuchungen von R. KUHN, P. GYÖRGY und TH. WAGNER-JAUREGG steht das Vitamin B₂ in nächster Beziehung zu einer neu entdeckten Klasse von natürlichen Farbstoffen, den sog. Flavinen. Nach P. ELLINGER und KOSCHARA werden diese Farbstoffe auch als Lyochrome bezeichnet. Diese Farbstoffe sind in festem Zustand orangegelb, in Lösung gelb, mit auffallend starker gelbgrüner Fluoreszenz. Sie sind charakterisiert durch eine bei 446 m μ liegende Absorptionsbande, durch welche die gelbe Farbe

bedingt wird, sowie durch weitere bei 366, 267 und 220 $m\mu$ liegende Banden. Rein dargestellt wurden bis jetzt der Farbstoff des Eiklars, das Ovoflavin, welches die Zusammensetzung $C_{16}H_{20}O_6N_4$ (oder eine sehr ähnliche) besitzt, und das Lactoflavin, der Farbstoff aus Molke, der mit dem Ovoflavin isomer, aber wahrscheinlich nicht identisch ist. Die beiden Farbstoffe unterscheiden sich durch ihre Löslichkeit in Wasser, Ovoflavin ist schwerer löslich als Lactoflavin, auch sein rot gefärbtes Silbersalz ist im Gegensatz zu dem des Lactoflavins schwerer löslich. Zweifellos gehören diese beiden Farbstoffe ein und derselben Substanzklasse an, die Spektren der beiden sind praktisch identisch. Ob es sich bei den Flavinen um eine bisher noch unbekannte Klasse von Stickstoffverbindungen handelt oder ob sie etwa in die Purinreihe einzuordnen sein werden, ist ungewiß.

Vorkommen. Vitamin B_2 findet sich vor allem in hochwertigem Eiweiß, reichlich in Leber, Herz, Niere, Muskel, Hefe, weniger reichlich in Milch und Eiklar. In Pflanzen findet es sich vor allem in Weizen, Kohl, Wasserkresse, Spinat, Rapsblättern, in Blättern der Samtbohne, in Erbsen. In Früchten hauptsächlich in Bananen, Apfelsinen und Tomaten. Etiolierte Keimlinge sind B_2 -arm. In Leber ist das Flavin an Eiweiß gebunden (Flavoprotein).

Eigenschaften der Flavine. Ovoflavin krystallisiert aus verdünnter Essigsäure oder Wasser in langen, feinen, zu Drusen vereinigten orangegelben Prismen von angenähert gerader Auslöschung. Schmelzpunkt 270° (unter Zersetzung). Löslich in Wasser, verdünntem Alkohol, Pyridin, Säuren und Alkalien, ziemlich löslich in Amylalkohol, unlöslich in Benzin, Äther, Chloroform, Benzol. Fällbar mit Silbernitrat, Sublimat aus neutraler Lösung, unfällbar durch Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Pikrolonsäure. Fluoresciert in neutraler oder essigsaurer Lösung, nicht aber in stark saurer oder alkalischer Lösung. Hitzebeständig. Verträgt auch Kochen mit verdünnten Säuren. Beim Kochen mit Alkalien wird der Farbstoff unter Entfärbung zerstört. Im allgemeinen viel beständiger als Vitamin B_1 . Gegen Sauerstoff und Oxydationsmittel sehr beständig (Br_2 , H_2O_2). Wird durch Hydrosulfid bzw. Zink und Salzsäure oder katalytisch erregten Wasserstoff unter Entfärbung reduziert (Leukoform), beim Schütteln mit Luft kehrt die ursprüngliche Farbe wieder. Möglicherweise ist dieses Verhalten für die biologische Bedeutung dieser Farbstoffe wesentlich. Lichtempfindlich! (s. unten.)

Lactoflavin zeigt außer den bereits hervorgehobenen ganz ähnliche Eigenschaften wie Ovoflavin. Es krystallisiert in dünnen, zu Drusen vereinigten Nadeln vom Zersetzungspunkt 267° . Beide geben Tetraacetylverbindungen, feine Nadeln vom Zersetzungspunkt 240° , die nach Mischzersetzungspunkt und Spektrum identisch sind.

Wirksamkeit und Verhalten gegen Licht. Alle Vitamin B_2 -Lösungen sind nach Bestrahlung mit sichtbarem Licht (blauviolett) im Tierversuch unwirksam. Die Flavine lagern sich beim Bestrahlen mit einer elektrischen Glühbirne in schwach alkalischer Lösung ohne Änderung des Absorptionsspektrums in chloroformlösliche Farbstoffe um. Bei längerer Bestrahlung werden die Farbstoffe unter Ausbleichung zerstört.

Lactoflavin ist an Tieren, welche die B_2 -Mangelkost von A. BOURQUIN und H. C. SHERMAN (ergänzt durch B_4) erhalten, wirksam. Lactoflavin stellt das reinste bis jetzt dargestellte B_2 -Präparat dar. Es ist auch nach Reinigung über die Acetylverbindung in Dosen von etwa 5γ pro Tag und Tier wirksam (GYÖRGY,

KUHN und WAGNER-JAUREGG). Die Acetylverbindung erwies sich in Dosen von etwa 10 γ als wirksam.

Bestimmung. Die Flavine können colorimetrisch bestimmt werden. Man colorimetriert bei 470 $m\mu$ (Filter S 47) im ZEISSschen Stufenphotometer. Einer Konzentration von 50 γ pro Kubikzentimeter entspricht ein Absorptionskoeffizient von 1,2. Da nicht alle Flavinpräparate B_2 -Wirksamkeit besitzen, müssen die Vitaminbestimmungen im Tierversuch ausgeführt werden. Für die biologische Bestimmung des Vitamins B_2 dient die auf B_2 -freie Kost gesetzte Ratte. Dabei tritt nach 6—8 Wochen Gewichtsstillstand ein (bei etwa 30 g), in seltenen Fällen können Hautsymptome beobachtet werden. A. BOURQUIN und H. C. SHERMAN verwenden folgende Diät: 68% Stärke, 9% Butterfett, 18% Casein (mit Alkohol, extrahiert), 1% Lebertran, 4% Salzmischung (OSBORNE und MENDEL), Vitamin B_1 in Form eines alkoholischen Weizenextraktes. Es ist zu berücksichtigen, daß dieser Diät auch Vitamin B_4 fehlt. Man gibt daher besser das Vitamin B_1 in Form von Torulin (PETERS), welches neben B_1 auch B_4 enthält (TH. WAGNER-JAUREGG).

Einheit. In den Versuchen von GYÖRGY, KUHN und WAGNER-JAUREGG wird diejenige Tagesdosis, die während 30 Tagen eine Gewichtszunahme von 40 g bei etwa 30 g schweren Ratten hervorbringt, als *Einheit* angenommen.

Darstellung der Flavine. Darstellung des Ovoflavins s. R. KUHN, P. GYÖRGY und TH. WAGNER-JAUREGG. Lactoflavinkonzentrate erhält man durch Rühren von angesäuerter Molke (n-Salzsäure) mit Fullererde (s. auch P. ELLINGER). Durch Behandeln mit Pyridin-Alkohol läßt sich das Vitamin eluieren. Nach Entfernung des Pyridins im Vakuum wird die stark konzentrierte Lösung mit Eisessig und dann mit Aceton versetzt, bis keine Fällung mehr entsteht. Die gelbgrün gefärbte Acetonlösung enthält praktisch alle im Ausgangsmaterial enthaltenen Flavine und kann zur colorimetrischen Bestimmung dienen. Das Aceton wird im Vakuum verdampft und an Frankonit „KL“ (Pfirschinger, Mineralwerke, Kitzingen/Main) adsorbiert. Elution und Acetonbehandlung wie oben angegeben. Das eingeeengte Konzentrat wird mit heiß gesättigter wässriger Pikrinsäurelösung versetzt, wodurch inaktive Begleitstoffe entfernt werden. Aus der von Pikrinsäure befreiten Lösung kristallisiert das Lactoflavin beim Einengen aus. Aus 600 l Molke erhielten R. KUHN, P. GYÖRGY und TH. WAGNER-JAUREGG auf diese Weise 10 mg reines Lactoflavin. In der Milch scheint nur ein Flavin vorzukommen (s. dagegen P. ELLINGER).

3. Vitamin B_3 (H-G-Faktor [?]. Alkalilabiles Wachstumsvitamin der Taube).

Geschichtliche Bemerkungen. EMMETT und MCKIM zeigten im Jahre 1917, daß quantitative Unterschiede bestehen zwischen denjenigen Dosen von Hefe, welche einerseits Taubenpolyneuritis und andererseits vollkommen normales Wachstum bewirken. KINNERSLEY und PETERS zeigten dann, daß sehr wirksame B_2 -Präparate zwar die Polyneuritis sehr gut heilten, aber nicht zu normalem Wachstum bei Tauben führten. R. R. WILLIAMS und WATERMAN fanden ebenfalls, daß Vitamin B_1 in Form eines Fullererdeadsorbates Tauben nicht vor Gewichtsverlust zu schützen imstande ist, auch dann nicht, wenn autoklavierter Hefeauszug, der B_2 enthält, gegeben wird. Wurden jedoch Weizenkörner oder luftgetrocknete Hefe zugefüttert, so trat rasche Gewichtszunahme ein. In Hefe und Getreide muß also ein von B_1 und B_2 verschiedenes, für das Taubenwachstum erforderliches Vitamin vorhanden sein. Die Annahme von WILLIAMS und WATERMAN, daß dieser von ihnen als B_3 bezeichnete Taubenfaktor existiert, wurde von PETERS bestätigt.

Vorkommen. Nach den Untersuchungen von EDDY, GURIN und KERESZTESZ findet sich B_3 reichlich in Hefe, Roggen, Weizen und Getreide. Weniger reichlich in Muskulatur, Weizenkleie, Gerstenmalz, noch weniger in Milch, Spinat, Kartoffeln. In Tomaten und Orangen ist es nur spurenweise enthalten.

Eigenschaften. Vitamin B_3 ist wasserlöslich, alkali- und hitzeempfindlich, die Thermolabilität scheint in den wässrigen Auszügen größer als im Pflanzenmaterial zu sein. Es wird daraus geschlossen, daß B_3 in der Natur in gebundener, gegen Hitze beständiger Form vorkommt und daß es erst durch Extraktion mit Wasser in Freiheit gesetzt wird. Unlöslich in Alkohol. Wird von Fullererde im Gegensatz zu B_1 und B_4 schwer adsorbiert.

Nach einer neuen Untersuchung von O'BRIEN ist B_3 gegen kochende Säuren beständig. Beim Erhitzen von Weizenkeimlingen auf 100^0 war nach 3 Stunden die Aktivität noch nicht ganz verloren gegangen. Nicht fällbar durch Bleiacetat. Scheint in saurer Lösung durch Luftsauerstoff zerstört zu werden.

Für die Ratte ist B_3 entbehrlich.

4. Vitamin B_4 (Alkalilabiles Wachstumsvitamin der Ratte).

VERA READER zeigte im Jahre 1929, daß junge Ratten, die zu einer B-komplexfreien Diät Vitamin B_2 in Form eines autoklavierten Hefeextraktes erhielten, nicht wuchsen, wenn sie das noch fehlende Vitamin B_1 in Form eines Konzentrates nach PETERS erhielten, daß sich jedoch normales Wachstum einstellte, wenn ein wässriger Hefeextrakt zugefüttert wurde. Damit war die Existenz eines von B_1 und B_2 verschiedenen, das Wachstum der Ratte fördernden thermolabilen, wasserlöslichen Hefefaktors erwiesen.

Dieser Faktor begleitet Vitamin B_1 [V. READER (1930)], wenn man es nach KINNERSLEY und PETERS darstellt, bis zur Quecksilbersulfatfällung. Hierbei geht Vitamin B_4 in den Niederschlag, während B_1 in Lösung bleibt. Es findet sich jedoch anscheinend auch in sehr reinen B_1 -Präparaten. Da es ebenso wie B_1 hitze- und alkalilabil ist, hat man seine Wirkungen für diejenigen von B_1 gehalten. READER fand, daß die bisher als einheitlich angesehene Rattenpolyneuritis eine gemischte B_1 - B_4 -Avitaminose darstellt. Die Symptome des B_4 -Mangels lassen sich feststellen, wenn man durch Entzug von $B_1 + B_4$ bei Ratten Polyneuritis erzeugt und dann reines B_1 der Diät zufügt. Während die Polyneuritis nach wenigen Stunden vollständig verschwindet, hinterbleibt ein Krankheitsbild, das durch Koordinationsstörungen eine stark gekrümmte Stellung des Tieres, allgemeine Muskelschwäche, Schwellung der Pfoten, Dilatation der zwischen den Pfoten liegenden Capillaren, spastischen Gang, und anderem charakterisiert wird (Abbildung bei BARNES, O'BRIEN und V. READER). Auf Zusatz von B_4 verschwinden diese Symptome, sonst geht das Tier unter Kollapserscheinungen zugrunde. B_4 ist ebensowenig wie B_3 als eigentliches Wachstumsvitamin zu bezeichnen.

H. BARNES, O'BRIEN und V. READER haben hochwirksame B_4 -Präparate aus Hefe dargestellt, die schön krystallisieren und in Tagesdosen von 10γ wirksam sind. Wie R. TSCHESCHE sowie HEARD, KINNERSLEY, O'BRIEN und PETERS festgestellt haben, handelt es sich bei diesem Präparat um Adenin. Reinstes Adenin ist jedoch unwirksam. Es muß sich also um eine kleine Menge einer Beimengung handeln.

Für die Taube ist B_4 entbehrlich. Für den Menschen ist zur Verhütung der Berberi neben B_1 auch B_4 , zur Verhütung von Pellagra neben B_2 mindestens auch B_4 erforderlich.

Über die Trennung des Vitamins B_4 von den anderen Komponenten des B-Komplexes s. unten.

5. Vitamin B₅ (Alkalistabiles Wachstumsvitamin der Taube).

Nach CARTER, KINNERSLEY und PETERS ist für das normale Wachstum von Tauben außer B₁ und B₃ ein weiterer Faktor notwendig, der sich von diesen durch Alkalistabilität unterscheidet. Vitamin B₅ verhindert zusammen mit B₁, an Tauben verfüttert, zwar weiteren Gewichtsverlust, das normale Wachstum stellt sich aber erst nach Zulage von B₃ ein. Außer in der Hefe findet sich B₅ im Weizen. Es wird durch Bleiacetat und Bariumhydroxyd nicht gefällt. Wird zusammen mit B₁ an Fullererde adsorbiert, ist stabiler als B₁ und B₄ gegen Alkalien. Es wird ebenso wie B₃ anscheinend im tierischen Organismus leichter als B₁ gestapelt. Die reine Form der B₅-Avitaminose ist noch nicht bekannt.

6. Faktor Y.

Die Existenz des Faktors Y wird von CHICK und COPPING angenommen. Junge Ratten, die mit einer Diät gefüttert wurden, welche B₁ und B₄ als Torulin, A und D (Lebertran), sowie B₂ (Eiweiß) enthielt, zeigten anfänglich normales Wachstum, das aber nach 3—4 Wochen zum Stillstand kam. Wurde nun autoklavierte Hefe zugefüttert, so setzte wieder Wachstum ein. Da der hitzestabile Faktor B₂ schon in der Diät enthalten war, muß es sich um einen weiteren Faktor handeln, der sich durch eine besondere Stabilität auszeichnet. Er ist wasserlöslich und verträgt vierstündiges Erhitzen auf 125° bei p_H = 10, ist also hitze- und alkalistabil.

Dieser Faktor findet sich außer in der Hefe vielleicht auch in grünen Blättern, Eidotter und Leber; die diesbezüglichen Angaben sind jedoch nicht sicher. Möglicherweise handelt es sich hier um einen eigentlichen Wachstumsfaktor. Die reine Avitaminose ist noch nicht bekannt.

7. Vitamin F.

Als Vitamin F bezeichnen SURE, KICK und SMITH den wasserlöslichen Faktor der Hefe, der für die Zuwachswirkung des früher für einheitlich gehaltenen B₂ verantwortlich ist. Über sein Vorkommen ist nichts bekannt. Es ist ebenso wie der Faktor Y sehr hitze- und alkalistabil. Vielleicht sind diese beiden Faktoren miteinander identisch.

8. Antianämischer Faktor.

GUHA und MAPSON zeigten, daß Ratten, die B₂-frei ernährt werden, eine Verminderung der roten Blutkörperchen erfahren; die Blutkörperchenzahl kehrt zur Norm zurück, wenn autoklavierte Marmite verfüttert wird. Der Faktor ist hitze- und alkalistabil. Er kann z. B. aus Ochsenleber durch Extraktion mit Wasser gewonnen werden. Auch wenn Wachstumsstillstand infolge B₂-Mangel aufgetreten ist, bewirkt Zugabe dieses Faktors eine abnorm starke Erhöhung der Erythrocytenzahl. Siehe auch C. FUNK (IV).

Wasserunlöslicher Wachstumsfaktor R.

C. H. HUNT machte die Beobachtung, daß Ratten, die mit einer Vitamin B-freien Kost unter Zulage der wasserlöslichen Komponenten B₁, B₂ + B₄ ernährt wurden, zwar eine einigermaßen befriedigende Gewichtszunahme zeigten, daß das Wachstum jedoch bedeutend verstärkt werden konnte, wenn die extrahierten Heferückstände verfüttert wurden.

G. Z. WILLIAMS und R. C. LEWIS bestätigten die Angaben von HUNT. Danach scheint die Existenz eines weiteren, zum normalen Wachstum der Ratte erforderlichen Faktors, der im Gegensatz zu allen anderen bekannten Vitaminen in Wasser, Alkohol und Säure unlöslich ist, erwiesen zu sein. Der Faktor R ist thermostabil. Sein Fehlen bedingt keinen Wachstumsstillstand, sondern nur eine Abflachung der Gewichtskurven, irgendwelche klinische Symptome konnten nicht beobachtet werden.

Über die chemische Natur dieses unlöslichen Faktors ist noch nichts bekannt. Anorganisch ist er nicht.

Methoden zur Trennung der Vitamine des B-Komplexes.

Ein „Analysengang“ zur Trennung des Gemisches der Vitamin B-Reihe, so wie es in der Hefe usw. vorliegt, ist bis jetzt noch nicht bekannt. In einzelnen Fällen stehen Ausgangsmaterialien zur Verfügung, in welchen ein Vitamin der Reihe nicht enthalten ist. So enthält z. B. Eiklar kein B_1 , dagegen reichlich B_2 . Umgekehrt enthält der Weizenembryo viel B_1 und sehr wenig B_2 . Häufig muß man sich damit begnügen, die Trennung in der Weise zu bewerkstelligen, daß einzelne der Vitamine zerstört werden. So werden z. B. B_1 und B_4 beim Autoklavieren von Hefe zerstört, so daß B_2 und die anderen stabilen Vitamine wie B_5 , Y und F übrig bleiben.

B_1 wird aus neutraler Lösung von Fullererde viel stärker adsorbiert als B_2 . Die Adsorption von B_2 an Fullererde erfolgt aus n-salzsaurer Lösung. B_4 wird aus saurer Lösung, B_1 aus neutraler an Tierkohle adsorbiert. B_4 ist durch $HgSO_4$ fällbar, B_1 nicht (KINNERSLEY, O'BRIEN, PETERS und READER).

B_1 und B_4 werden beim Kochen des Fullererdeadsorbates mit salzsäurehaltigem Alkohol eluiert, B_2 dagegen nicht; letzteres kann nur durch Elution mit Pyridin-Alkoholgemisch aus den Adsorbaten gewonnen werden.

b) Vitamin H (Hautfaktor).

Nach GYÖRGY findet sich dieses wasserlösliche Vitamin in Hefe, Kartoffeln, Leber, weniger in Gemüsen. In Frauenmilch reichlicher als in Kuhmilch. Bei Mangel dieses Vitamins treten Hautentzündungen, Schuppenbildung, Haarfall usw. auf. Die Krankheit ist durch Zufuhr des Vitamins in wenigen Tagen heilbar. Genaueres ist noch nicht bekannt. Es sind im Kaiser Wilhelm-Institut, Heidelberg Untersuchungen über dieses Vitamin im Gange, die bis jetzt zu einer Anreicherung des wirksamen Stoffes auf das 10 000fache geführt haben, so daß mit den klinischen Versuchen begonnen werden konnte.

e) Physin.

Dieser von MAPSON aus frischer Ochsenleber gewonnene Faktor bewirkt sehr starkes Wachstum bei Ratten, welche alle bisher bekannten Vitamine erhalten. Männliche Tiere wachsen rascher als weibliche. Vielleicht bestehen Beziehungen zur Hypophyse. Physin fördert die Lactation.

d) Vitamin C (Antiskorbutisches Vitamin. Ascorbinsäure).

$C_6H_8O_6$. C 40,92%, H 4,58%. Mol.-Gew. 176.

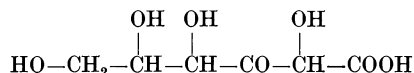
Geschichtliche Bemerkungen. Der Skorbut ist schon seit Jahrhunderten als echte Mangelkrankung erkannt worden. Die ersten Angaben über das Auftreten dieser Krankheit stammen aus dem 13. Jahrhundert. Für eine weitere Verbreitung des Skorbut sprechen

Angaben aus dem 15. Jahrhundert. Für die Genese der Erkrankung ist es charakteristisch, daß die Epoche der ersten großen Seefahrten eine außerordentliche Häufung mit einer für unsere Zeit kaum vorstellbaren Sterblichkeit hervorbrachte. Das Wesen des Skorbutes ist schon frühzeitig erkannt worden. So spricht BACHSTROM im Jahre 1734 in seinen „Observationes circa scorbutum“ mit aller Klarheit aus, daß der Skorbut auf einen Mangel an frischem Gemüse zurückzuführen sei. Trotzdem die Ursachen für das Auftreten des Skorbutes schon sehr lange Zeit bekannt sind, traten während des Weltkrieges in verschiedenen Truppenteilen, z. B. in Mesopotamien schwere Skorbutepidemien auf.

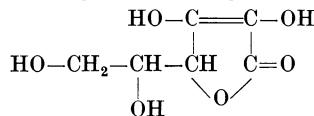
Das Vitamin C, das in der Nebenniere gestapelt wird, wird anscheinend rascher und in größerem Umfange verbraucht als andere Vitamine. Die Bedeutung der zukünftigen Vitamin C-Forschung erblicken wir darin, daß sie feststellen wird, inwieweit „Subavitaminosen“, die besonders leicht bei Mangel von Vitamin C auftreten, bei Mensch und Tier eine Rolle spielen können. Möglicherweise ist die „Frühjahrsmüdigkeit“ auf einen Vitamin-C-Mangel zurückzuführen. Trotzdem das Vitamin C das labilste aller Vitamine ist, ist es als erstes in reinem Zustand isoliert worden. A. v. SZENT-GYÖRGYI isolierte das Vitamin in kristallisierter Form im Jahre 1928 aus Nebennieren, Orangen und Kohl, und bezeichnete es zunächst als Hexuronsäure. Trotzdem SZENT-GYÖRGYI schon damals darauf hinwies, daß die von ihm isolierte Hexuronsäure die gleichen Eigenschaften habe wie die reduzierende, antiskorbutisch wirkende Substanz aus Pflanzensäften, wurde erst im Jahre 1932 die Identität der Hexuronsäure mit dem Vitamin C festgelegt (A. v. SZENT-GYÖRGYI). Die Feststellungen RYGHs, daß ein Narkotinderivat das Vitamin C darstellen soll, sind wohl von niemand ernst genommen worden. Zahlreiche Widerlegungen bestätigen die Vermutungen des Pflanzenchemikers, daß Narkotinderivate nicht in allen Pflanzen vorkommen.

Durch die neuerdings von T. REICHSTEIN, A. GRÜSSNER und R. OPPENAUER durchgeführte Synthese der Ascorbinsäure sind die letzten Zweifel über die Natur dieses Vitamins beseitigt worden.

Konstitution. Das Vitamin C leitet sich von einem Hexosenabkömmling bestehender Formel ab.



Aus dieser Verbindung lassen sich durch verschiedenartigen Ringschluß verschiedene Formeln ableiten, die in der letzten Zeit Gegenstand eingehender Diskussionen waren. Die von E. L. HIRST und Mitarbeitern vorgeschlagene Formel ist aller Wahrscheinlichkeit nach die richtige. Näheres siehe bei MICHEEL und KRAFT.



Vorkommen. Das Vitamin C ist im Pflanzenreich so außerordentlich weit verbreitet, daß man sich fragen muß, ob es nicht auch in der Pflanze eine biologische Funktion zu erfüllen hat. Für eine solche Auffassung würde die Tatsache sprechen, daß das Vitamin im ruhenden Samen nicht oder nur in kleiner Menge vorhanden ist, sich jedoch in größerer Menge in den ersten Keimungsstadien bildet. Unter den grünen Gemüsen sind Kohl (DELF) und Wasserkresse (COWARD und EGGLETON) am reichsten an Ascorbinsäure. Lolium perenne enthält ebensoviel Vitamin C wie Kohl; bei der Silage oder beim Trocknen wird das Vitamin zum größten Teil zerstört. Heu enthält in der Regel nur Spuren Ascorbinsäure. Karotten sind verhältnismäßig vitaminarm. Die Minimaldosis beträgt etwa 20 ccm Preßsaft, während „swede juice“ schon in täglichen Dosen von 2,5 ccm bei Meerschweinchen Skorbut verhütet. Eingehend untersucht wurde der Vitamin C-Gehalt der Kartoffel. A. SCHEUNERT fand, daß 3 g neue rohe Kartoffeln pro Tag beim Meerschweinchen präventiv wirken. Beim Backen geht etwa ein Viertel des Vitamingehaltes verloren. Hagebutten sind auch in getrocknetem Zustand ein ausgezeichnetes Antiskorbuticum; 50 g pro Mensch und Tag dürften hinreichend sein. Besonders reich an Vitamin sind die verschiedenen Citrus-

arten. Nach der antarktischen Expedition von SCOTT im Jahre 1902 wurde der weitverbreitete Glaube an die antiskorbutische Wirksamkeit der Citrone erschüttert. Es zeigte sich erst später, daß die von SCOTT mitgeführten, westindischen Citronen (*acida citrus*) nur etwa ein Viertel soviel Vitamin enthalten wie *Citrus lemons* aus den Mittelmeergegenden. In der angelsächsischen Literatur wird heute streng unterschieden zwischen dem „lemon juice“, der sehr gut wirksam ist und dem „lime juice“, der nur wenig wirksam ist.

Eigenschaften. Ascorbinsäure bildet gut ausgebildete Krystalle, die bei 192° schmelzen. Schmeckt etwa so sauer wie Citronensäure. Löslich in Wasser und Alkohol. $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$. Zeigt Mutarotation. Unlöslich in Äther und Benzol. Reduziert FEHLINGSche Lösung, Silbernitrat und Permanganat (in neutraler Lösung schon in der Kälte). Gibt eine positive Molisch- und Orzin-, keine Naphthoresorcinprobe. Sehr empfindlich gegen Luftsauerstoff. Bei Abwesenheit von Sauerstoff kann Citronensaft, ohne daß ein wesentlicher Verlust an Wirksamkeit eintritt, eine Stunde lang auf 143° erhitzt werden. Bei Luftzutritt wird die Ascorbinsäure auch im Citronensaft ziemlich rasch zerstört. Durch alkalische Reaktion und geringe Temperaturerhöhung wird die Inaktivierung des Vitamins sehr beschleunigt. Kurzes Aufkochen bedingt geringere Vitaminverluste als längeres Erwärmen auf 30—40° (Kochkiste!) Auffallenderweise wird der Vitamin C-Gehalt gewisser Gemüse wie Tomaten und Rosenkohl anscheinend auch bei längerem Erhitzen und Luftzutritt nur wenig verändert; diese Gemüse sollen nach KENNY Antikatalysatoren enthalten, die das Vitamin vor Zerstörung schützen. Nach J. TILLMANS und Mitarbeitern unterliegt die reduzierende Substanz des Gurkensaftes viel schneller der Oxydation durch Luftsauerstoff als die reduzierende Substanz des Citronensaftes. In Gegenwart kleiner Mengen von Kupfer usw. wird das Vitamin rasch zerstört.

Bestimmung des Vitamin C nach TILLMANS. *Prinzip.* Das Prinzip der Bestimmungsmethode ergab sich aus Untersuchungen von J. TILLMANS über die Anwendung von Reduktions-Oxydations-Potentialen auf nahrungsmittelchemischem Gebiet. J. TILLMANS, P. HIRSCH und E. REINSHAGEN wandten das 2,6-Dichlorphenol-Indophenol als Reduktionsindikator zum Zwecke der Untersuchung von Lebensmitteln an und erhielten bei frischem Citronensaft wohl definierte Reduktionsbeträge. Man titriert mit einer eingestellten Lösung des intensiv blauen 2,6-Dichlorphenol-Indophenol, welches von Vitamin C zum Leukofarbstoff reduziert, also entfärbt wird.

Ausführung. Farbstofflösung. 2,6-Dichlorphenol-Indophenol (Schuchardt, Görlitz) n/1000 in Phosphatpuffermischung nach Sörensen $p_H = 7$. H. DICK hat folgende Methode zur Darstellung der Farbstofflösung als vorteilhafteste befunden: Man übergießt die einem Liter n/1000 Farbstofflösung entsprechende Menge Farbstoff in einem Literkolben mit 650 ccm destilliertem Wasser, läßt unter öfterem Umschwenken 24 Stunden stehen, filtriert ab und übergießt den noch ungelösten Teil des Farbstoffes mit 300 ccm im Verhältnis 1 : 2 gemischter Pufferlösung (10% $\frac{1}{15}$ molar primäres Kalium-Phosphat, 20% $\frac{1}{15}$ molar sekundäres Natriumphosphat, berechnet auf 1 Liter Farbstofflösung), läßt nochmals 24 Stunden stehen, vereinigt die Filtrate und füllt auf 1000 ccm auf. Zur Darstellung einer n/1000 Lösung benötigte DICK 242 mg Farbstoff, von Farbstoffen anderen Reinheitsgrades ist die zu verwendende Menge jeweils durch Versuche zu ermitteln.

Zum Einstellen der Farbstofflösung verwendet man am zweckmäßigsten reine Ascorbinsäure.

Ausführung der Titration. Die Titration wird am besten in schwach saurer Lösung ausgeführt. In neutraler Lösung verläuft die Reaktion zu langsam. Alkalische Reaktion ist auszuschließen, weil die Ascorbinsäure dann sehr empfindlich und auch der Leukofarbstoff stark autoxydabel ist. In stärker saurem Gebiet ist der Farbstoff rosa (Umschlag bei $p_H = 4-5$ über violett). In schwach saurem Gebiet (Essigsäure + Natriumacetat) ist er noch rein blau. Von Säuren wird das Indophenol langsam zerstört. Zur Titration wurden die Lösungen im allgemeinen so bereitet, daß sie sauer gegen Lackmus waren, der einfallende Tropfen aber noch blau blieb. Man kann jedoch auch mit der roten Form des Farbstoffes titrieren. Bei sauren Flüssigkeiten, wie z. B. Citronensaft oder den nach der unten angegebenen Vorschrift gewonnenen sauren Auszügen geschieht das Abstumpfen am besten durch Zusatz von festem Natriumacetat. Citronensaft wird vor der Titration etwas mit Wasser verdünnt. Zu neutralen Proben gibt man vor der Titration etwas verdünnte Essigsäure (1%) und unter Umständen noch etwas Natriumacetat. Man gibt solange Farbstofflösung zu, bis die blaue Farbe gerade bestehen bleibt, also eine Entfärbung auch innerhalb einiger Minuten nicht mehr stattfindet. Durch die Einwirkung des Luftsauerstoffes vertieft sich die Farbe nach einigem Stehen. Gegenwart geringer Mengen organischer Lösungsmittel wie Methanol, Aceton stört die Titration nicht.

Bei stark gefärbten Auszügen (Heidelbeere, rote Rübe) wurde die überschüssige Farbstofflösung durch Nitrobenzol ausgeschüttelt (FR. SIEBERT). Die Pflanzenfarbstoffe werden von Nitrobenzol nicht aufgenommen. Nach kurzem Stehen trennen sich die beiden Flüssigkeiten wieder. Tritt nach dem Schütteln Emulsionsbildung auf, so wird zentrifugiert. Der Umschlag von grünlichgelb nach rötlichgelb ist bei einiger Übung gut zu erkennen, besonders wenn ein Parallelversuch ohne Farbstofflösung durchgeführt wird.

Die Titration erfolgt nicht in allen Fällen glatt. Manchmal geht gegen Ende der Reaktion die Entfärbung ganz langsam weiter, es tritt ein „Ziehen“ ein, so daß der Endpunkt der Titration schlecht oder überhaupt nicht zu erkennen ist. Dies war z. B. bei Weintraube, Saubohne, Lauch und getrockneter Hagebutte zu beobachten. Es ist zu bemerken, daß dieses Ziehen vor allem bei solchen Pflanzenauszügen zu beobachten ist, in denen Luftoxydation oder sonstige Zersetzungen stattgefunden haben, z. B. auch im luftoxydierten Citronensaft. Diese Art der langsamen, ziehenden Entfärbung des Farbstoffes unterscheidet sich meist ganz deutlich von der sonst gewohnten schnellen Reduktion und muß auf andere Stoffe zurückgeführt werden. J. TILLMANS und Mitarbeiter verwenden beim Vergleich mit dem Vitamingehalt nur die übliche, schnell verlaufende Reduktion. Der Unterschied zwischen einer normalen und der in Rede stehenden Titration besteht darin, daß bei der regulären Titration die eben austitrierte Lösung nach einigem Stehen dunkelblau wird, während bei der ziehenden Titration trotz wiederholter Zugabe eines kleinen Überschusses an Farbstofflösung nach einigen Minuten stets wieder Entfärbung auftritt. Sehr wahrscheinlich sind die neueren Angaben über die Mängel der Titrationmethode unter Berücksichtigung des eben Gesagten hinfällig.

Wiedergabe der Titrationsergebnisse. Die von J. TILLMANS und Mitarbeitern angegebenen Titrationsergebnisse (TW) beziehen sich stets auf 10 g der rohen

Ausgangssubstanz und geben an, wieviel Kubikzentimeter einer 0,001 n 2,6-Dichlor-phenol-indophenol-Lösung von 10 g Substanz reduziert werden.

Mikrotitration nach BIRCH, HARRIS und RAY. *Prinzip.* Die Methode beruht auf der von TILLMANS beschriebenen Titration mit 2,6-Dichlorphenol-Indophenol.

Eine kleine Menge der zu untersuchenden Substanz wird mit Sand und so viel Trichloressigsäure (20%) zerrieben, daß eine Endkonzentration von Trichloressigsäure von 5% erreicht wird. Der Extrakt wird dann auf ein geeignetes Volumen gebracht. Bei Orangen, Citronen usw. ist eine Verdünnung von 1 : 10 günstig, bei ascorbinsäureärmerem Material verdünnt man entsprechend weniger. Der filtrierte Extrakt wird in eine Mikrobürette, die in 0,01 ccm eingeteilt ist, gebracht. Ein gemessenes Volumen (z. B. 0,05 ccm) einer frisch dargestellten 2,6-Dichlorphenol-Indophenollösung (0,01 n) wird in ein kleines, spitz auslaufendes Gefäß gebracht und die zu untersuchende Lösung zufließen gelassen, bis die zuerst auftretende rote Färbung eben verschwunden ist. Die Titration muß innerhalb 2—3 Minuten beendet sein. Die Farbstofflösung wird gegen reine Ascorbinsäure eingestellt, so daß der Gehalt der Analysenlösung direkt auf Ascorbinsäure oder in Meerschweincheneinheiten angegeben werden kann.

Darstellung der Farbstofflösung. 0,1 g 2,6-Dichlorphenol-Indophenol werden in wenig destilliertem Wasser gelöst, von etwas Unlöslichem abfiltriert, der Rückstand nochmals mit Wasser ausgekocht und die vereinigten Farbstofflösungen auf 50 ccm verdünnt. Wenn alte Farbstofflösungen zur Titration verwendet werden, tritt Farbumschlag von rot nach braun anstatt nach farblos um.

Extraktion. In den meisten Fällen ist es unmöglich, durch einfaches Pressen den gesamten Vitamingehalt zu erfassen. Durch den Zusatz der Trichloressigsäure wird dies ermöglicht, außerdem scheint das Vitamin in Gegenwart dieser Säure sehr beständig zu sein. Nach MILLS ist es nicht möglich, die Ascorbinsäure nach Zerstörung der Zellstruktur durch Ausfrieren und Abpressen quantitativ zu gewinnen, da sie beim Gefrierprozeß zum Teil zerstört wird.

Genauigkeit der Methode. Bei der Titration von 0,03 ccm Orangen- oder Zitronensaft erhält man Werte, die auf 3% genau miteinander übereinstimmen. Verschiedene in der Natur vorkommende, reduzierende Verbindungen, einschließlich Glutathion, stören die Titration nicht. Bei neutraler Reaktion sind Störungen eher möglich. Cystein stört die Bestimmung und muß gesondert bestimmt werden (SULLIVAN). Hefe enthält ebenfalls eine Substanz, die den Farbstoff entfärbt. Ob sie mit Ascorbinsäure identisch ist, steht noch nicht fest.

Biologische Bestimmungsmethoden. Wir beschreiben im nachfolgenden die Methodik nach F. V. v. HAHN, der eine sehr große Zahl von Tierversuchen angestellt hat (in 3 Jahren 3500 Meerschweinchen).

Als Grunddiät verwendete v. HAHN Hafer und Heu. Tiere von etwa 250 g Gewicht fressen im Durchschnitt täglich 15—17 g Hafer und 21—24 g Heu. Da es vorkommen kann, daß getrocknetes Wiesenheu, das neben Gräsern noch alle möglichen Pflanzen enthalten kann, geringe Spuren von Vitamin C enthält, ist es wichtig, stets eine negative Kontrolle zu führen. Die Tiere leben in Glashäfen von 24 × 29 cm Bodenfläche und 24 cm Höhe. Der Hafen ist oben durch ein Drahtnetz abgeschlossen. Als Unterlage bekommen sie ungebleichten Zellstoff. Heu und Hafer erhalten die Tiere in Mengen von 20 bzw. 25 g in den täglich frisch ausgewaschenen und mit neuem Zellstoff versehenen Häfen geschüttet. Wasser dürfen sie nach Belieben zu sich nehmen. Das 250 g schwere Tier nimmt im 18^o warmen Stall im Durchschnitt etwa 50—60 ccm pro Tag auf. Daß die Ernährung mit Heu und Hafer ausreichend ist, zeigte v. HAHN in 18 Monate dauernden Versuchen, in welchen die Meerschweinchen außer der angegebenen Kost täglich 3 ccm Apfelsinen- bzw. Zitronensaft erhielten. Nur in 2 von 1150 Fällen wurden Anhaltspunkte für Rachitis gefunden.

Zur Kontrolle setzt v. HAHN in allen Versuchsserien 6 positive und 6 negative Versuchstiere ein. Bei größeren Versuchsreihen rechnet man auf je 100 Versuchstiere 10 positive und 10 negative Kontrollen.

Die Dauer der Versuche wurde früher allgemein auf 90 Tage berechnet. Neuerdings begnügt man sich mit 60 Tagen. Die Auswertung der Versuche geschieht einerseits an Hand der Gewichtskurven, die sich aus den täglichen Wägungen ergeben. Zudem wird in jedem Fall eine Sektion vorgenommen. Die Sektion muß von einem Zoologen oder Mediziner durchgeführt werden, sie ist nicht ganz einfach. Es werden insbesondere Magen, Darmkanal, Rachenhöhle sowie Knochen bzw. Hämatome in deren Umgebung betrachtet.

v. HAHN hat zur zahlenmäßigen Bewertung seiner Versuche eine „*Meerschweincheneinheit* (ME)“ eingeführt. Diese errechnet sich so, daß man die geringste Menge bestimmt, die zur Gesunderhaltung der Versuchstiere nötig ist und dann 100 g durch diese Menge dividiert. Wenn also z. B. 0,5 g Apfelsinen genügen, ergaben sich 200 ME; sind 10 g erforderlich, so rechnet man 10 ME. Nach amerikanischen Autoren benötigt der Mensch 50 ME täglich.

Andere biologische Methoden. Nach HÖJER läßt sich Vitamin C sehr gut an Meerschweinchen austesten, indem man ihre Zähne histologisch untersucht. Die Methode hat gegenüber der oben beschriebenen den Vorteil, daß die Bestimmung höchstens 2—3 Wochen dauert, während man sonst mit 2—3 Monaten rechnen muß. Die Methode von HÖJER ist neuerdings von KEY und ELPHIK ausgebaut worden.

Weitere Angaben über biologische Bestimmungsmethoden finden sich bei BRACEWELL, HOYLE und ZILVA, sowie L. J. HARRIS, S. N. RAY u. a. Da Vitamin C-frei ernährte Meerschweinchen schon nach 10 Tagen keine Reserven mehr in der Nebenniere aufweisen, wäre es denkbar, daß durch Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren eine rasch arbeitende Testmethode gewonnen werden kann. Vermutlich werden die verschiedenen Fehlerquellen, die den Wert der Titrationsmethoden beeinträchtigen, behoben werden können, so daß Tierversuche nur noch zur Kontrolle geführt werden müßten.

Einheit. Als Einheit (ME) bezeichnet man die kleinste Tagesmenge, die ein Meerschweinchen von 200 g mindestens 60 Tage vor Skorbut schützt. Die Londoner Vitaminkonferenz 1931 hat dagegen empfohlen, die antiskorbutische Wirksamkeit von 0,1 ccm frischen Zitronensaft als internationale Einheit zu bezeichnen.

Zehn solcher Einheiten entsprechen einer Meerschweincheneinheit. Der tägliche Mindestbedarf des erwachsenen Menschen beträgt 20—25, des Säuglings 5 Meerschweincheneinheiten.

Darstellung der Ascorbinsäure. Das Vitamin C ist von allen Vitaminen am leichtesten zugänglich. SZENT-GYÖRGYI und Mitarbeiter haben aus Paprika 450 g reines Vitamin gewonnen. Es treten Schwierigkeiten auf, wenn man größere Mengen Orangen, Kohl oder Tomaten auf Vitamin verarbeiten will. Paprika (*Capsicum annum*) scheint das Vitamin nicht nur in einem stabilisierenden Milieu zu enthalten, sondern ist auch besonders reich an Ascorbinsäure. 1 ccm Preßsaft der frischen Früchte enthielt nach Bestimmung durch Titration 2 mg Ascorbinsäure, im Tierversuch erwiesen sich 0,25—0,5 ccm Paprikasaft als hinreichende Tagesdosis für Meerschweinchen, er enthält also mindestens zweimal soviel antiskorbutische Substanz wie Zitronensaft. TILLMANS, HIRSCH und

VAUBEL ist es in neuester Zeit gelungen, aus Hagebutten Vitamin C in größerer Menge darstellen zu können. Die Autoren erhielten aus 35 kg Hagebutten 5,7 g reines Material, während SVIRBELY und SZENT-GYÖRGYI aus 10 l Paprika-saft 6,5 g Ascorbinsäure erhielten.

Synthese der Ascorbinsäure. T. REICHSTEIN, A. GRÜSSNER und R. OPPENAUER gelang die Synthese der Ascorbinsäure und damit die *erste Synthese eines Vitamins*. d- und l-Xyloson wurden mit Blausäure zur Reaktion gebracht und das entstandene Produkt mit Salzsäure verseift, wobei d- und l-Ascorbinsäure erhalten wurde. Nach einer Privatmitteilung von Herrn T. REICHSTEIN besitzt die so gewonnene l-Ascorbinsäure die gleiche Wirksamkeit wie das Naturprodukt, während die d-Form auch in 4mal größeren Dosen unwirksam ist.

C. Wachstumsfaktoren für Hefe, Bakterien und höhere Pflanzen.

Die bis jetzt vorliegenden Angaben machen es wahrscheinlich, daß eine Reihe von Wachstumsfaktoren für Hefe und Bakterien existieren, die als Vitamine bezeichnet wurden. In „Vitamins“ (I) wird von Wachstumsfaktoren gesprochen, eine Bezeichnung, der auch wir den Vorzug geben möchten.

1. WILDIERS Hefewachstumsfaktor.

WILDIERS beobachtete 1901, daß Hefe auf einem Medium, welches aus genau definierten Substanzen zusammengesetzt ist, nicht wachsen kann, und nahm an, daß die Hefezellen zu ihrer Entwicklung einer besonderen Substanz bedürfen, die er als „Bios“ bezeichnet hat. Er war der Auffassung, daß die Hefe nicht imstande ist, Bios selbst zu synthetisieren, daß sie diesen Faktor vielmehr von außen her beziehen müsse.

Eine sehr gute Zusammenstellung über das ganze Bios-Problem gibt F. W. TANNER im Jahre 1925. Wir beschränken uns im nachfolgenden auf die wichtigsten Tatsachen.

Bios hat nach WILDIERS folgende Eigenschaften: Wasserlöslich, unlöslich in absolutem Alkohol und Äther. Gut extrahierbar mit 80 % Alkohol. In Hefesche nicht enthalten, kann also nicht anorganischer Natur sein. Wird durch halbstündiges Kochen mit 5 % iger Schwefelsäure nicht zerstört, wohl aber beim Behandeln mit 20 % Schwefelsäure. Durch halbstündiges Kochen mit 1 % Natronlauge wird Bios zerstört. Durch Bleiacetat nicht fällbar. Dialysierbar. Findet sich in Liebigs Fleischextrakt, Handelspepton und Bierwürze. In peptischen und tryptischen Verdauungsprodukten von Albumin ist Bios nicht enthalten.

Die Angaben von WILDIERS blieben nicht unwidersprochen. FERNBACH nahm an, daß die Beobachtungen WILDIERS auf das Vorhandensein eines toxischen Faktors im Kulturmedium zurückzuführen seien. HENRY, WINDISCH, PRINGSHEIM u. a. verwarfen ebenfalls die Annahme von der Existenz des „Bios“. Andere Autoren hingegen wie VLAHUTA, MOUFANG, SAITO, LAMPITT u. a. stützten die Auffassung von WILDIERS.

Über den Stand der Forschung schreibt C. FUNK (IV) im Jahre 1924: „Über die Substanz, die das Hefewachstum anregt, herrschten bis zur kürzesten Zeit 4 verschiedene Ansichten:

1. Die Substanz ist mit dem Vitamin B identisch.
2. Die Hefewachstumssubstanz ist nicht absolut notwendig, aber vorteilhaft.

3. Hefe braucht kein Vitamin.

4. Sie kann nicht ohne Vitamin D (Bios) wachsen.“

F. W. TANNER stellt das Ergebnis der Forschung bis zum Jahre 1925 folgendermaßen zusammen: Eine erste Gruppe von Forschern verneint die Existenz sowie die Notwendigkeit von Bios für das Wachstum der Hefe. Eine zweite Gruppe glaubt, daß Bios für das Wachstum der Hefen notwendig ist. Diese Forscher konnten ohne Bios kein Hefewachstum beobachten. Einzelnen ist eine Fraktionierung von Bios gelungen. Eine dritte Gruppe vertritt die Auffassung, daß Hefe zwar in reinen Nährlösungen wächst, daß aber der Zusatz von Bios eine Wachstumssteigerung hervorbringt. Ob diese Beschleunigung auf Bios selbst oder auf eine Beimengung zurückzuführen ist, ist nicht hinreichend sichergestellt. In diesem Zusammenhang ist vor allem darauf hinzuweisen, daß eine Nährlösung wie Bierwürze, welche reich an Bios ist, durch Zusatz anderer bioshaltiger Substanzen in ihrer Aktivität verstärkt werden kann. Eine vierte Gruppe von Forschern hat Bios oder Substanzen, welche Bioeigenschaften besitzen, isoliert.

Die Autoren der „Vitamins“ (I) stellen sich auf den Standpunkt, daß kein Grund zur Annahme besteht — zum mindesten bei gewissen Hefestämmen —, daß Bios eine Substanz „indispensable au developpement de la levure“ darstelle, sowie sie WILDIERS vermutet hat, sondern daß diese Substanz vielmehr als Stimulans des Hefewachstums funktionieren könne. Für manche Hefen scheint Bios aber tatsächlich ein wesentlicher Wachstumsfaktor zu sein.

In neuester Zeit wird auch noch zwischen α -, β - und γ -Bios unterschieden (KERR, NARAYANAN). Über „Lecithin-Bios“ s. IDE.

Es erübrigt sich, nach dem oben geschilderten Stand der Dinge im Rahmen dieses Handbuches auf das ganze „Bios-Problem“ näher einzugehen; da es wohl zweifellos gewisse Faktoren gibt, die das Wachstum der Hefe — im Sinne der WILDIERSschen Auffassung — anregen können, erscheint eine durchgreifende Neubearbeitung dieses Gebietes dringend wünschenswert. Man wird sich dabei vor allem die Erfahrungen, welche in den letzten Jahren auf dem Gebiete des Vitamin B-Komplexes gewonnen worden sind, zunutze machen.

2. Wachstumsfaktoren der Bakterien.

Über die Frage, ob Bakterien zu ihrer Entwicklung Wachstumsfaktoren in der Art der Vitamine benötigen, ist sehr viel gearbeitet worden. Wir verweisen auf die Darstellung bei C. FUNK (IV), sowie auf „System of Bacteriology“ Band 1 und 2 (Medical Research Council).

Aus dem großen experimentellen Material lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Verschiedene Bakterien wie z. B. *Bact. coli*, *pyocyaneus* usw., gedeihen auf reinen Nährlösungen, andere dagegen, wie *Staphylococcus pyogenes albus* usw., gedeihen nur richtig, wenn zum Nährmedium Aminosäuren zugefügt werden. Nach den Untersuchungen von LLOYD ist für das Wachstum der Meningokokken ein Vitamin notwendig. Es soll im Blut und in der Milch vorkommen. Gleichlautende Angaben werden von GORDON und HINE, FLACK, SHEARER sowie EBERSON gemacht.

Die hämolytischen Streptokokken und Pneumokokken benötigen zu ihrer Entwicklung nach verschiedenen übereinstimmenden Angaben einen Wachstumsfaktor. FREEDMAN und FUNK zeigten, daß Abkochungen von Rindfleisch,

Übersicht über

Beschreibung Seite	Name	Chemische Zusammensetzung. Eigenschaften. Vorkommen
<i>I. Fettlösliche</i>		
439	<p><i>Vitamin A. Antixerophthalmisches Vitamin.</i> [Antiinfektives Vitamin (CRAMER 1929) Biosterin (TAKAHASHI 1925) A₂ (EULER) Ophthalmin]</p>	<p><i>Provitamin:</i> α-Carotin } β-Carotin } C₄₀H₅₆ γ-Carotin } (Rhodoxanthin C₄₀H₅₀O₂ als Dihydroverb.) Karotten, Aprikosen, Palmöl (α-reich), Früchte von Gonocaryum (γ-reich). In allen chlorophyllhaltigen Pflanzenteilen. Sauerstoff-, säureempfindlich, ziemlich alkalibeständig.</p> <p><i>Vitamin:</i> C₂₀H₃₀O Lebertran, Butter, Milch. Leber von Ratten usw. nach Füttern von Carotin.</p>
445	<p><i>Vitamin D. Antirachitisches Vitamin, Calciferol neu.</i> [Vitamin D₁ (WINDAUS und LINSERT) Vitamin D₂ (WINDAUS) Calciferol A₁ (EULER) E (FUNK)]</p>	<p><i>Provitamin:</i> Ergosterin } Lumisterin } C₂₈H₄₄O Tachysterin } In Pilzen, Hefe, in kleinen Mengen anscheinend in vielen Pflanzen.</p> <p><i>Vitamin:</i> Bestrahlung C₂₈H₄₄O → C₂₈H₄₄O Lebertran, Butter, Eigelb, in Sommerspinat in kleinen Mengen.</p>
452	<p><i>Vitamin E. Antisterilitätsvitamin, Fertilitätsvitamin.</i> [Vitamin F (FUNK)]</p>	<p>Konstitution und Zugehörigkeit zu Substanzklasse unbekannt. Neutral. Im Hochvakuum destillierbar. Vielleicht Beziehungen zu den Carotinoiden. In Weizenkeimlingöl, Luzerne, Lattich usw.</p>

die Vitamine.

Mangelercheinungen	Bestimmungsmethoden		Minimale Dosis	Bemerkungen
	Physiologisch	Chemisch, physikalisch		
<p>Störungen in der normalen Funktion aller Schleimhäute <i>Auge</i>: Xerophthalmie (Augendürre) infolge mangelnder Sekretion der Tränendrüsen. Keratomalacie (Hornhauterweichung) infolge Infektion. Hemeralopie (Nachtblindheit). <i>Vagina</i>: Daueröstrus bei Ratten (Schollenstadium). <i>Darm</i>: Degeneration. Steinbildung im Ureter usw. Im Zusammenhang mit diesen primären Funktionsstörungen Verminderung der Infektionsresistenz. Störungen der Sexualfunktionen.</p>	<p>Wachstum bzw. Gewichtszunahme bei Ratten. Kolpokeratosetest. Pericocularer Effekt.</p>	<p>Colorimetrische Bestimmung nach SbCl_3-Reaktion. Bestimmung des Extinktionskoeffizienten (328 $\text{m}\mu$).</p>	<p>Vitamin 0,5-1 γ $\left. \begin{array}{l} \beta\text{-Carotin } 2,5 \gamma \\ \alpha\text{-Carotin } 5 \gamma \\ \gamma\text{-Carotin } 5 \gamma \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{pro Tag} \\ \text{u. Ratte} \end{array}$ Zur Heilung der Genitalstörungen sind achtmal größere Dosen Provitamin notwendig.</p>	—
<p>Störungen im Ca-P-Haushalt des Organismus. Mangelhafte Verkalkung von Knochen und Zähnen: Rachitis. Tetanie. Rattenrachitis ist nicht identisch mit menschlicher Rachitis, kann schon durch Einstellen eines richtigen Ca/P-Quotienten in der Nahrung geheilt werden. Menschliche Rachitis nur durch Licht oder Vitamin.</p>	<p>Rattenrachitis Prophylaktisch: Röntgenmethode, gravimetrische Methode. Therapeutisch: „Line Test“, Röntgenmethode.</p>	<p>Ergosterin läßt sich durch Bestimmen des Absorptionskoeffizienten, z. B. neben sehr großen Mengen Cholesterin, quantitativ bestimmen.</p>	<p>0,02 γ (Schutzdosis) pro Tag und Ratte.</p>	—
<p>Ratten verlieren die Fruchtbarkeit. VERZAR glaubt, daß es die Sekretion des Hypophysenvorderlappens anregt.</p>	<p>Rattenzucht.</p>	<p>Absorptionsspektrum (BOWDEN und MOORE).</p>	<p>0,5 mg am Tage der Befruchtung zum normalen Ablauf der Trächtigkeit.</p>	<p>Die Existenz des Vitamins E scheint noch nicht streng bewiesen.</p>

Übersicht über die

Beschreibung Seite	Name	Chemische Zusammensetzung. Eigenschaften. Vorkommen
454	<i>Fettlöslicher Wachstumsfaktor</i> [I-D (EULER 1924) F (EVANS 1928)]	Über Konstitution nichts bekannt. Hitzeunbeständig. In gewissen Caseinsorten, Weizenkeimlingen, Milch, Spinat, Gras, Heu usw.
<i>II. Wasserlös-</i>		
455	<i>Vitamin B₁. Antineuritisches Vitamin</i> [Aktivator (SCHAUMANN 1911) Vitamin (FUNK 1912) Antiberiberin (SUZUKI 1912) Torulin (EADIE 1912) Oryzanin (SUZUKI 1912) Antineuritin (HOFMEISTER) Eutonin (ABDERHALDEN 1918) „Catotorulin“ Vitamin B. Vitamin F B. P. F.B.].	Schwefelhaltig! C ₁₂ H ₁₆ ON ₄ S (WINDAUS). Alkaliunbeständig, hitzeunbeständig, säurebeständig. In Hefe, Reiskleie, Lattich, Spinat, Erbsen, Linsen, Haselnüssen (!), Mandeln. Aus 2000 kg Hefe erhielten KINNERSLEY, O'BRIEN, PETERS und READER 500 mg Vitamin.
457	<i>Vitamin B₂. Antipellagravitamin.</i> Antidermatitisvitamin siehe auch unter Antianämisches Vitamin [P.P. (pellagra preventive) P (FUNK) G (SHERMAN) GB (VAN LEERSUM 1929) F (McCOLLUM)].	Steht in Beziehungen zu einer neuentdeckten Klasse von natürlichen Farbstoffen, den <i>Flavinen</i> , gelb gefärbt. Starke gelbgrüne Fluoreszenz. Stickstoffhaltig. Ovoflavin und Lactoflavin: C ₁₆ H ₂₀ O ₆ N ₄ . Säure- und hitzebeständig. Sehr beständig gegen verschiedene Oxydationsmittel wie Br ₂ , H ₂ O ₂ . <i>Sehr lichtempfindlich!</i> In Leber, Herz, Niere, Muskel, Hefe, Milch, Eiklar, Weizen, Kohl, Wasserkresse, Spinat, Raps, Erbsen usw.
459	<i>Vitamin B₃. H-G-Faktor (?)</i> . <i>Alkalilabiles Wachstums- vitamin der Taube.</i> Third pigeon factor, factor of rising nutrition PETERS 1930 [früher B ₄ (PETERS 1929)].	Über Konstitution nichts bekannt. Gegen kochende Säuren beständig, scheint in saurer Lösung durch Luftsauerstoff zerstört zu werden. Nicht fällbar durch Bleiacetat. Findet sich reichlich in Hefe, Weizen, Gerste, Muskulatur, weniger reichlich in Spinat und Kartoffeln, in Tomaten und Orangen nur spurenweise.

Vitamine (Fortsetzung).

Mangelercheinungen	Bestimmungsmethoden		Minimale Dosis	Bemerkungen
	Physiologisch	Chemisch, physikalisch		
Junge Ratten, die ohne diesen Faktor ernährt werden, bleiben im Wachstum zurück, sie erreichen nie das Gewicht normaler Tiere. Geschlechtsreife verspätet. Muttertier verweigert die Aufzucht der Jungen.	Rattenzucht. Wachstum und Untersuchung der Genitalorgane. Männliche Ratten sollen empfindlicher sein als weibliche.			Die Symptome ähneln denjenigen, die für Vitamin E angegeben werden. Faktor ist bei Untersuchungen über E zu berücksichtigen.
<i>liche Vitamine.</i>				
Hauptsymptome: Polyneuritis, Ödeme, seröse Ergüsse, Magen-Darm-Affektionen und Herzdilatation, die durch Versagen der rechten Herzkammer zum Tode führen kann. Herzinsuffizienz beruht auf einer Wasserretention der Herzmuskelfasern. Greift in irgendeiner Weise regulierend in den Kohlehydratstoffwechsel ein. FUNK stellte fest, daß Glykosezufuhr die Beriberisymptome verstärkt.	a) kurativer Taubentest. b) kurativer Rattentest. c) Rattenwachstumstest.	Bestimmung des Extinktionskoeffizienten (247—249 $m\mu$ PETERS und PHILPOT 197a).	Dosis im kurativen Taubentest 1,6 γ \pm 0,4 γ .	—
Mangel an B ₂ bewirkt zum Teil die Pellagra-symptome: Erythem, Dermatitis, Nervenschstörungen usw.	Wachstum der Ratte.	Flavine colorimetrisch.	Lactoflavin 5 γ .	Acetylverbindung ebenfalls wirksam.
Die eigentlichen Mangelercheinungen stellen sich spät ein, die Taube scheint B ₃ speichern zu können. Nach Gewichtsstillstand stellen sich Mattigkeit usw., schließlich schwere Herzstörungen ein.	Wachstum bei Tauben. Für Ratten ist B ₃ nicht nötig.	—	—	—

Übersicht über die

Beschreibung Seite	Name	Chemische Zusammensetzung. Eigenschaften. Vorkommen
460	<i>Vitamin B₄. Alkalilabiles Wachstumsvitamin der Ratte.</i> Third rat factor [früher B ₃ (READER)].	Findet sich in Hefeadenin, verhält sich beim Trennungsgang ähnlich wie Adenin. Geht auch in die B ₁ -Fraktionen. Alkalilabil, thermolabil.
461	<i>Vitamin B₅. Alkalistabiles Wachstumsvitamin der Taube.</i> Fourth pigeon factor. Vitamine d'utilisation cellulaire (RANDOIN 1929).	Gegen Alkali stabiler als B ₁ und B ₄ , wird wie diese an Fullererde adsorbiert.
461	<i>Antianämischer Faktor.</i>	Mit heißem Wasser aus Leber extrahierbar. Hitzebeständig, alkalibeständig.
461	<i>Faktor Y. Alkalistabiles Wachstumsvitamin der Ratte.</i> Fourth rat factor (PETERS 1930).	Sehr stabil, verträgt vierstündiges Erhitzen auf 125° bei p _H = 10. Findet sich in Hefe, vielleicht auch in grünen Blättern, Eidotter und Leber.
461	<i>Vitamin F.</i>	Sehr ähnlich dem Faktor Y.
462	<i>Vitamin H. Seborrhoeverhütendes Vitamin</i> (Hautfaktor, GYÖRGY).	Über Konstitution nichts bekannt.
462	<i>Physin.</i>	Aus Ochsenleber extrahierbar.
462	<i>Vitamin C. Ascorbinsäure. Antiskorbutisches Vitamin.</i>	C ₆ H ₈ O ₆ . Konstitution aufgeklärt. Zuckerabkömmling. Sehr sauerstoffempfindlich. Im Pflanzenreich sehr weit verbreitet. Synthetisch dargestellt (REICHSTEIN).
461	<i>Wasserunlöslicher Wachstumsfaktor R.</i>	Wasserunlöslich. In den Rückständen von mit Alkohol extrahierter Hefe.
468	„Bios“. Wachstumsfaktor für Hefe und Bakterien, alkalistabil [Vitamin D (FUNKE), hD _m (EULER), BP (EULER)]. <i>Gärungsstimulierender Faktor.</i> Biokatalysator. Aktivator Z (EULER), Z ₁ , Z ₂ (PHILIPSON 1930).	Verhältnisse liegen noch sehr unklar. Siehe die Literaturzusammenstellung bei F. W. TANNER.

Vitamine (Fortsetzung).

Mangelercheinungen	Bestimmungsmethoden		Minimale Dosis
	Physiologisch	Chemisch, physikalisch	
Die Rattenpolyneuritis ist eine gemischte B ₁ -B ₄ -Avitaminose. Bei B ₄ -Mangel keine Neuritis, sondern Koordinationsstörungen, Muskelschwäche, Schwellung der Pfoten usw. B ₄ spielt auch bei der menschlichen Beriberi eine große Rolle.	Wachstum der Ratte.	—	—
Reine Form der Avitaminose ist noch nicht bekannt. Wird ebenso wie B ₃ im Tier leichter gestapelt als B ₁ .	Wachstum der Taube.	—	—
Bedingt zum Teil den Symptomenkomplex der B ₂ -Avitaminose. Zufuhr erhöht Erythrocytenzahl.	Zählung der roten Blutkörperchen der Ratte.	—	—
Reine Avitaminose ist nicht bekannt. Vielleicht handelt es sich um einen eigentlichen Wachstumsfaktor.	Wachstum der Ratte.	—	—
—	—	—	—
Hautentzündungen, Schuppenbildung, Haarausfall usw.	Ratte.	—	—
—	Wachstum von Ratten.	—	—
Schädigungen der Capillarwände, die zu inneren Blutungen führen. Störungen im Zahn- und Knochenwachstum. Ratte, Huhn, Taube, Kaninchen usw. synthetisieren Vitamin C.	Wachstum von Meerschweinchen. Zahnveränderungen.	Titration nach TILLMANS.	Meerschweinchen 0,5—1 mg pro Tag
Wachstumsstillstand.	Wachstum der Ratte.	—	—
—	—	—	—

Ochsenherz, Peptone, Hefe usw. Substanzen enthalten, die das Wachstum von *Streptococcus haemolyticus* stark anregen. Diese fördernden Substanzen können aus den Extrakten an Fullererde oder Norit adsorbiert werden, wobei die aktiven Substanzen im ersten Fall mit Bariumhydroxyd, im zweiten Fall mit Essigsäure eluierbar sind. In einer zweiten Arbeit derselben Autoren konnte gezeigt werden, daß die bakteriellen Wachstumsfaktoren auch in verschiedenen Eiweißarten vorkommen. So enthalten z. B. Hefeeiweiß, Edestin, Handelsgelatine und gereinigtes Casein diese Substanzen. Sie können durch einfache Extraktion nicht isoliert werden. Beim Casein ließ sich die Abtrennung der wirksamen Substanz in folgender Weise verwirklichen: Das Casein wurde in Natriumcaseinat verwandelt, die Lösung mit Fullererde geschüttelt und abzentrifugiert. Das regenerierte Casein erwies sich als inaktiv, dagegen konnte aus der Fullererde durch Elution mit Bariumhydroxydlösung der für das Bakterienwachstum wichtige Stoff gewonnen werden.

Dieser Wachstumsfaktor findet sich nach den Untersuchungen von HOSOYA und KUROYA, WEICHARDT, DAVIDSON, LEICHTENTRITT, READER, in Fleischbrühe, in vielen tierischen und pflanzlichen Extrakten, Fruchtsäften usw. Der Faktor scheint gegenüber Alkali und Hitze stabiler als Vitamin B₁ zu sein, aber weniger stabil als „Bios“.

Hämophile Bakterien (*B. influenzae* PFEIFFER) benötigen zum normalen Wachstum ein komplizierter zusammengesetztes Medium als die oben angeführten (FILDES, THJÖTTA und AVERY). Der eine Faktor (sog. Faktor X) enthält Eisen und kommt im Blut vor, ist aber auch in Kartoffeln enthalten, er wird ferner durch gewisse Bakterien synthetisiert. Der andere Faktor, das sog. Vitamin V, kommt in vielen Pflanzenextrakten vor. Er wird auch durch Bakterien synthetisiert, ist z. B. in *B. influenzae* selbst gefunden worden.

Die Analogie der für das tierische Wachstum notwendigen Faktoren mit denen, die zur erfolgreichen Züchtung der hämophilen Bakterien erforderlich sind, ist schon von DAVIS hervorgehoben worden. Er dachte sich die Wirkung in der Weise, daß das Hämoglobin als Eisenquelle dient, während die zweite Substanz die Assimilation des Eisens erleichtert. In weiteren Arbeiten sah DAVIS, daß die wachstumsbeschleunigende Substanz nicht Hämoglobin sein müsse, sondern daß sie auch in Reis, Weizenmehl und Weizenkleie vorhanden ist, und daß die gekeimten Reis- oder Weizenkörner eine größere Wirkung entfalten als die ungekeimten. Die wirksame Substanz erwies sich als ziemlich thermostabil; sie vertrug Erhitzen auf 100° während zwei Stunden.

Diese Angaben wurden von verschiedenen Autoren bestätigt. RIVERS und POOLE konstatierten ebenfalls, daß für *B. influenzae* zwei Substanzen nötig sind, eine thermostabile aus dem Blut und eine thermolabile aus Hefe. Auch THJÖTTA fand, daß zwei Substanzen nötig sind, den Faktor V wies er in der Hefe, Tomaten und Erbsen nach.

Von französischen Autoren wurde dieses Problem ebenfalls sorgfältig bearbeitet. AGULHON und LEGROUX fassen die wachstumsbeschleunigende Wirkung von Blut, Serum und Ascitesflüssigkeit nicht als Resultat des Eiweißzusatzes, sondern als eine Vitaminwirkung auf.

Die eisenhaltige Komponente dient nach McLEOD und GORDON zur Sauerstoffübertragung und Zersetzung von Wasserstoffsperoxyd. Hier müßte scharf zwischen den Begriffen Vitamin und Ferment unterschieden werden.

Eine sehr wertvolle Untersuchung auf diesem Gebiet liegt von VERA READER (1927) vor. Sie konnte zeigen, daß *Sarcina aurantiaca* und zwei Stämme von *Streptothrix* auf einem geeigneten Medium zwar wachsen, daß das Wachstum aber stark gefördert wird, wenn man Spuren eines tryptischen Verdauungssaftes von Ochsenfleisch zusetzt. Der wachstumsfördernde Faktor erwies sich als wasserlösliche, dialysierbare organische Substanz, welche weder durch normales noch durch basisches Bleiacetat fällbar ist. Sie findet sich im Muskel, Serum, Weizenembryo und in verschiedenen aus Hefe dargestellten Vitamin B₁-Präparaten. Der Faktor kann nach den Untersuchungen von READER sowie PETERS und Mitarbeiter mit dem Vitamin B₁ nicht identisch sein, da er durch ALKALI nicht zerstört wird. Möglicherweise steht dieser Faktor aber doch in einer gewissen Beziehung zum Vitamin B-Komplex. Die nach JANSEN und DONATH dargestellten Präparate von antineuritischen Vitamin bewirken maximales Wachstum bei *Streptothrix* in Konzentrationen von $4,2 \cdot 10^{-4}$ mg pro 100 ccm Nährlösung.

ORR-EWING und READER konnten fernerhin zeigen, daß Meningokokken sehr gut auf einem Nährmedium wachsen, welches den *Streptothrix*-faktor nicht enthält, daß aber dieser Faktor von den Meningokokken während des Wachstums synthetisiert wird.

Ob die Bakterien etwa Vitamin B₁ oder eine andere Komponente der für den tierischen Organismus wichtigen B-Reihe für ihre Entwicklung benötigen, ist noch nicht sichergestellt. Zweifellos aber bestehen wichtige Beziehungen zwischen den Bakterien und den Vitaminen der B-Reihe. Es ist sicher erwiesen, daß verschiedene Bakterien imstande sind z. B. Vitamin B₁ zu synthetisieren. Zu diesen gehören *B. influenzae* Pfeiffer, *Mycobact. smegmatis*, *Mycobact. phlei* und *Mycobact. moelleri* (DAMON), ferner *B. vulgatus* (SCHEUNERT und SCHIEBLICH). SUNDERLIN und WERKMAN konnten zeigen, daß das Rattenwachstum durch Zusatz verschiedener Bakterienkulturen zur Diät gefördert wurde. Es sei in diesem Zusammenhang auch noch auf die von FRIDERICIA beobachtete Reflektion hingewiesen (FRIDERICIA und Mitarbeiter, ROSCOE, MENDEL und VICKERY, THAYLOR und THANT, BOAS).

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

- I. Vitamins. A survey of present knowledge. London: His Majesty's Stationery Office. Kingsway London WC 2. 1932. (332 S.)
 - II. BROWNING, ETHEL: The Vitamins. London: Baillière, Tindall & Co., Henrietta Street, London WC. 1931. (575 S.)
 - III. SHERMANN, H. C. and S. L. SMITH: The Vitamins. The Chemical Catalog Co. New York 1931.
 - IV. FUNK, C.: Die Vitamine. München 1924. (522 S.)
 - V. STEPP, W. u. P. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin 1927. (817 S.)
 - VI. SCHEUNERT, A.: Vitamingehalt der deutschen Lebensmittel. Berlin 1930.
- AGULHON, H. et R. LEGROUX: Contributions à l'étude des vitamines utilisables à la culture des microorganismes. Application au bacille d'influenza (B. de PFEIFFER). C. r. Acad. Sci. Paris **167**, 597 (1918); siehe auch R. LEGROUX et J. MESNARD: Les vitamines pour les cultures des bacteries. C. r. Acad. Sci. Paris **170**, 901 (1920).
- ANDEREGG, L. T.: Diet in relation to reproduction and rearing of young. J. of biol. Chem. **59**, 587 (1924).

- ASKEW, F. A., R. B. BOURDILLON, H. M. BRUCE, R. K. CALLOW, J. ST. PHILPOT and T. A. WEBSTER: Crystalline vitamin D. *Proc. roy. Soc. B* **109**, 488 (1932).
- BACHARACH, A. L., E. L. SMITH and S. G. STEVENSON: Ergosterol and vitamin D. *Analyst* **1933**, 1.
- BARNES, O'BRIEN and READER: Vitamin B₄. *Biochemic. J.* **26**, 2035 (1932).
- BILLS, C. E., E. M. HONEYWELL, A. M. WIRICK and M. NUSSMEIER: A critique for the line test for vitamin D. *J. of biol. Chem.* **90**, 619 (1931).
- BIRCH, TH. W., L. J. HARRIS and S. N. RAY: Hexuronic (Ascorbic) acid as the antiscorbutic factor, and its chemical determination. *Nature (Lond.)* **131**, 273 (1933).
- — — A micro-chemical method for determining the hexuronic acid (vitamin C) content of foodstuffs etc. *Biochemic. J.* **27**, 590 (1933).
- BOAS, M. A.: An observation on the value of egg-white as the sole source of nitrogen for young growing rats. *Biochemic. J.* **18**, 422, 1322 (1924).
- The effect of desiccation upon the nutritive prosperities of egg-white. I. *Biochemic. J.* **21**, 712 (1927). II. *Biochemic. J.* **25**, 596 (1931).
- BOURDILLON, R. B., H. M. BRUCE, C. FISCHMANN and T. A. WEBSTER: Crystalline vitamin D. *Spec. Rep. Serv. Med. Res. Council London*, Nr 158. (His Maj. Stat. Off. 1931.)
- BOURQUIN, A. and H. C. SHERMAN: Quantitative determination of vitamin G (B₂). *J. amer. chem. Soc.* **53**, 3501 (1931).
- BOWDEN, F. P. and T. MOORE: Absorption spectrum of the vitamin E fraction of wheat-germ oil. *Nature* **132**, 204 (1933).
- BRACEWELL, M. F., E. HOYLE and S. S. ZILVA: The antiscorbutic potency of apples. *Biochemic. J.* **24**, 82 (1930).
- BROCKMANN, H.: Die Carotinoide der Aprikose. *Hoppe-Seylers Z.* **216**, 45 (1933).
- BÜRGI: Das Chlorophyll als Wachstumsstoff. *Klin. Wschr.* **1930**, 789.
- CARR, F. H. and F. A. PRICE: Colour reactions attributed to vitamin A. *Biochemic. J.* **20**, 497 (1926).
- CARTER, C. W., H. W. KINNERSLEY and R. A. PETERS: Maintenance nutrition in the adult pigeon, and its relation to Torulin (vitamin B₁). *Biochemic. J.* **24**, 1832 (1930).
- CHEVALLIER, A. and P. CHABRE: Determination of vitamin A in oils by a spectrophotometric method. *Biochemic. J.* **27**, 298 (1933).
- CHICK, H. and A. M. COPPING: The alcohol-solubility of the anti-dermatitis more heat stable vitamin B₂ constituent of the vitamin B complex. *Biochemic. J.* **24**, 1744 (1930).
- and E. M. HUME: Distribution in wheat, rice and maize grains of the substance, the deficiency of which causes polyneuritis in birds, and beri-beri in man. *Proc. roy. Soc. B* **90**, 44 (1917).
- and M. H. ROSCOE: The dual nature of water-soluble B vitamin. Effect upon young rats of vitamin B₂ deficiency and a method for the biological assay of vitamin B₂. *Biochemic. J.* **22**, 790 (1928).
- — Method for assay of antineuritic vitamin B₁. *Biochemic. J.* **23**, 498 (1929).
- COLLISON, D. L., E. M. HUME, I. G. MACLEAN and H. H. SMITH: The nature of the vitamin A constituent of green leaves. *Biochemic. J.* **23**, 634 (1929).
- COOPER, E. A.: The preparation from animal tissues of a substance which cures polyneuritis induced in birds by a diet of polished rice. *Biochemic. J.* **7**, 268 (1913).
- The curative action of autolysed yeast against avian polyneuritis. *Biochemic. J.* **8**, 250 (1914).
- COWARD, K. H.: A method of assay of the antirachitic vitamin D. *Quart. J. Pharm.* **1**, 27 (1928).
- M. R. CAMBDEN and E. M. LEE: A stock diet for rats bred for vitamin tests. *Biochemic. J.* **26**, 679 (1932).
- and P. EGGLETON: The content of vitamin A and C in watercress. *Lancet* **1928**, 97.
- K. M. KEY and B. G. E. MORGAN: Some evidence of the existence of a further factor necessary for the growth of the rat. *Biochemic. J.* **23**, 695 (1929).
- CRANE, M. B. and S. S. ZILVA: The antiscorbutic vitamin of apples. *J. Pomology* **9**, 228 (1931).
- CUMMINGS, M. J. and H. A. MATTILL: The autoxydation of fats with reference to their destructive effect on vitamin E. *J. Nutrit.* **3**, 421 (1931).
- DAMON, S. R.: Bacteria as a source of the water-soluble B vitamin. *J. of biol. Chem.* **48**, 397 (1921).

- DAVIDSOHN, H.: Vitaminstudien. (Die wasserlöslichen, wachstumsfördernden Faktoren.)
I. Die quantitative Messung des bakterienwachstumsfördernden Faktors. *Biochem. Z.* **150**, 304 (1924).
- DAVIS, D. J.: Food accessory factors (vitamins) in bacterial cultures. *J. inf. Dis.* **21**, 392 (1917); **23**, 248 (1918); **29**, 17, 178 (1921).
- DELFT, E. M.: The antiscorbutic value of cabbage. *Biochemic. J.* **12**, 416 (1918).
- DICK, H.: Diss. Frankfurt 1932.
- EBERSON, F.: A yeast medium for prolonging the viability of Meningococcus. *J. amer. med. Assoc.* **72**, 852 (1919).
- EDDY, W. H., S. GURIN and J. KERESZTESZ: The WILLIAMS-WATERMAN vitamin B₃. *J. of biol. Chem.* **87**, 729 (1930).
- ELLINGER, P. u. W. KOSCHARA: Über eine neue Gruppe tierischer Farbstoffe (Lyochrome).
I. (vorläufige) Mitteilung. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 315 (1933). II. Mitt. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 808 (1933).
- EMMETT, A. D. and O. G. LUROS: Water soluble vitamins. Are the antineuritic and growth-promoting water-soluble vitamins the same? *J. of biol. Chem.* **43**, 265 (1920).
— and L. H. MCKIM: The value of the yeast vitamin fraction as a supplement to a rice diet. *J. of biol. Chem.* **32**, 409 (1917).
- EULER, H. v., V. DEMOLE, P. KARRER und O. WALKER: Über die Beziehung des Carotinhaltiges zur Vitamin A-Wirkung in verschiedenen pflanzlichen Materialien. *Helvet. chim. Acta* **13**, 1078 (1930).
— u. H. HELLSTRÖM: Spektrometrische Messungen an Alkoholextrakten der Laubblätter von Chlorophyllmutanten der Gerste. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 43 (1932).
— P. KARRER u. O. WALKER: Über ein Oxyd des Carotins. *Helvet. chim. Acta* **15**, 1507 (1932).
— u. E. KLUSSMANN: Carotinoide und Hormone im Sexualsystem. *Biochem. Z.* **250**, 1 (1932).
— — Vitamin A und Wachstumswirkung von Vogeleidotter. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 50 (1932).
- EVANS, H. M. and G. O. BURR: A new differentiation between the antineuritic vitamin B and the purely growth-promoting vitamin B. *J. of biol. Chem.* **77**, 231 (1928).
— — The antisterility vitamin fat-soluble E. *California Univ. Memoirs* **8** (1927).
— — New dietary deficiency with highly purified diets. II. Supplementary requirement of diet of pure casein, sucrose and salt. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 41 (1927).
— and D. R. HOAGLAND: Synthesis of vitamin E by plants grown in culture solutions. *Amer. J. Physiol.* **80**, 702 (1927).
— and S. LEPKOVSKY: On the sparing action of fat on antineuritic vitamin B. *J. of biol. Chem.* **83**, 269 (1929).
— — On the preparation of a concentrated source of the heat labile vitamin B, free from contamination with the heat stable factor G. *J. Nutr.* **3**, 353 (1931).
- EVERSE, I. W. R. und J. VAN NIEKERK: Das Standardisieren von Vitamin D-Präparaten. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **75**, 1101 (1931).
- FILDES, P.: *Brit. J. exper. Path.* **2**, 16 (1921).
- FLACK, M.: Note on the constituent of pea-flour augmenting growth of the Meningococcus on the tryptagar medium. *Brit. med. J.* **2**, 682 (1916).
- FREEDMANN and C. FUNK: Nutritional factors in the growth of yeasts and bacteria. *J. metabol. Res.* **1**, 457, 469 (1922).
- FRIDERICIA, L. S., P. FREUDENTHAL, S. GUDJONSSON, G. JOHANSEN and N. SCHONBYE: Refection: A transmissible change in the intestinal content enabling rats to grow and thrive without vitamin B in the food. *J. of Hyg.* **27**, 70 (1927).
- FUNK, C.: On the chemical nature of the substance that cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. *J. of Physiol.* **43**, 395 (1911).
— Preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which in diet causes polyneuritis in birds. *J. of Physiol.* **45**, 75 (1912).
— Further facts on the chemistry of the vitamin fraction from yeast and rice polishings: Beri-beri studies. *J. of Physiol.* **46**, 173 (1913).
— The probable rôle of vitamins in the process of digestion and assimilation of food. *J. of Physiol.* **47**, Proc. 24 (1914).

- FUNK, C.: Studien über Beri beri. Hoppe-Seylers Z. **89**, 378 (1914).
- and DUBIN: A test for anti beri-beri vitamin and its practical application. J. of biol. Chem. **44**, 487 (1920).
- — Vitamin requirements of certain yeasts and bacteria. J. of biol. Chem. **48**, 437 (1921).
- and L. FREEDMANN: The presence of an yeast growth-promoting vitamin in cane sugar. J. of biol. Chem. **56**, 85 (1923).
- B. HARROW and J. B. PATON: Extraction of vitamins from yeast and rice polishings with various water-miscible solvents. J. of biol. Chem. **57**, 153 (1923).
- and MCCALLUM: On the chemical nature of substances from alcoholic extracts of various foodstuffs, which give a colour reaction with phosphotungstic and phosphomolybdic acids (Preliminary communication). Biochemic. J. **7**, 356 (1913).
- — Die chemischen Determinanten des Wachstums. Hoppe-Seylers Z. **92**, 13 (1914).
- — Studies on growth: The probable nature of the substance promoting growth in the young animal. J. of biol. Chem. **23**, 413 (1915).
- — Studies on growth: The comparative value of lard and butter-fat in growth. J. of biol. Chem. **27**, 51 (1916).
- GOLDBERGER, J., A. G. WHEELER, R. D. LILLIE and L. M. ROGERS: A further study of butter, fresh beef and yeast as pellagra preventives. Publ. Health Rep. **41**, 297 (1926).
- GORDON, M. H. and T. G. M. HINE: Experimental study of the cultural requirements of the Meningococcus. Brit. med. J. **2**, 678 (1916).
- GUDJONSSON, S. V.: Diss. Kopenhagen 1930.
- GUHA, B. C.: Investigations on the preparation and behaviour of vitamin B₁ concentrates from yeast. Biochemic. J. **25**, 931 (1931).
- and L. W. MAPSON: The role of certain dietary factors in the formation of erythrocytes. Biochemic. J. **25**, 1674 (1931).
- GYÖRGY, P.: Über Vitamin H. Z. ärztl. Fortbildg **28**, 377 (1931).
- R. KUHN u. Th. WAGNER-JAUREGG: Über das Vitamin B₂. Klin. Wschr. **12**, 1241 (1933).
- — Über das Vitamin B₂. Naturwiss. **21**, 560 (1933).
- HAHN, F. v.: Die experimentelle Untersuchung des Vitamingehaltes von Nahrungs- und Genußmitteln. Z. Unters. Lebensmitt. usw. **59**, 7 (1930).
- HARRIS, L. J. and S. N. RAY: Vitamin C and the suprarenal cortex. II. Loss of potency of guinea-pig suprarenals in scurvy. With notes on a method for determining antiscorbutic activity (hexuronic acid) by chemical means. Biochemic. J. **27**, 303 (1933).
- — Specificity of hexuronic (Ascorbic) acid as antiscorbutic factor. Biochemic. J. **27**, 580 (1933).
- HÄUSSLER, E. P. u. E. BRAUCHLI: Eine spezifische Farbenreaktion auf Ergosterin und seine Umwandlungsprodukte. Helvet. chim. Acta **12**, 187 (1929).
- HEARD, R. D., H. W. KINNERSLEY, J. R. O'BRIEN and R. A. PETERS: Vitamin B₄ and adenine. Nature (Lond.) **131**, 617 (1933).
- HEILBRON, I. M. u. Mitarbeiter: Vitamin A. Biochemic. J. **26**, 1178 (1932).
- HELLER, V. G. and R. R. ST. JULIAN: Further observation of the effect of light on the synthesis of vitamins. J. Nutrit. **4**, 227 (1931).
- HESS, A. F., L. J. UNGER and A. M. PAPPENHEIMER: Experimental rickets in rats. III. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J. of biol. Chem. **50**, 77 (1922).
- M. WEINSTOCK and E. SHERMAN: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. J. of biol. Chem. **67**, 413 (1926).
- and A. WINDAUS: Experiments on activation of cholesterol derivatives and allied sterols by ultra-violet irradiation. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 171 (1927).
- — The development of marked activity in ergosterol following ultraviolet irradiation. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **24**, 461 (1927).
- HIRST, E. L., E. G. PERCIVAL and F. SMITH: Constitution of ascorbic acid. Nature (Lond.) **131**, 617 (1933).
- HÖJER, J.: Method for determining the antiscorbutic value of a foodstuff by means of histological examination of the teeth of young guineapigs. Brit. J. exper. Path. **7**, 356 (1926).
- HOLTZ, F., F. LAQUER, H. KREITMAIR u. T. MOLL: Beiträge zur Kenntnis des Vitamins D. I. Die Wertbestimmung im Tierversuch. Biochem. Z. **237**, 247 (1931).

- HOPKINS, F. G.: The analyst and the medical man. *Analyst* **31**, 395 (1906); *J. of Physiol.* **44**, 425 (1912).
- HULDSCHINSKY, K.: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. med. Wschr.* **45**, 712 (1919).
- HUME, E. M., M. PICKERSGILL and M. MONTGOMERY GAFFIKIN: The determination of vitamin D. I. The relationship between graded doses of a standard solution of vitamin D, administered to young rats on a rachitogenic diet, and the ash content of their bones. *Biochemic. J.* **26**, 488 (1932).
- HUNT, C. H.: Further evidence of the complex nature of vitamin B. I. Evidence that a third factor exists. *J. of biol. Chem.* **79**, 723 (1928).
- IDE, M.: Signification du Bios. *Rev. belge Sci. méd.* **3**, 406 (1931).
- JANSEN, B. C. P., H. W. KINNERSLEY, R. A. PETERS and V. READER: The curative activity of the antineuritic vitamin of rice. *Biochemic. J.* **24**, 1824 (1930).
- JENDRASSIK, A.: Zur Kenntnis des D-Vitamins. IV. Aktivierung von Ergosterinlösungen durch Bestrahlung mit natürlichem Licht. *Biochem. Z.* **252**, 205 (1932).
- JEPHCOTT, H. and A. L. BACHARACH: The quantitative estimation of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 60 (1928).
- JUHASZ-SCHÄFFER, A.: Arbeiten über das E-Vitamin. I. Veränderungen der Keimdrüsen während der E-Avitaminose. *Virchows Arch.* **281**, 3 (1931).
- KARBER, P. u. Mitarbeiter: Pflanzenfarbstoffe. *Helvet. chim. Acta* **1930—1933**.
 — R. MORF u. K. SCHÖPP: Synthese des Perhydrovitamins A. *Helvet. chim. Acta* **16**, 557 (1933).
 — u. O. WALKER: Pflanzenfarbstoffe. II. Reines α -Carotin. *Helvet. chim. Acta* **16**, 641 (1933).
 — R. MORF u. O. WALKER: Konstitution von α -Carotin. *Nature* **132**, 171 (1933).
- KEY, K. M. and G. K. ELPHIK: A quantitative method for the determination of vitamin C. *Biochemic. J.* **25**, 888 (1931).
- KINNERSLEY, O'BRIEN and PETERS: Crystalline preparations of vitamin B₁ from baker's yeast. *Biochemic. J.* **27**, 232 (1933).
 — — and V. READER: Large scale preparations of vitamin B₁ and B₂ concentrates. *Biochemic. J.* **27**, 225 (1933).
 — PETERS and READER: Antineuritic yeast concentrates. The curative pigeon test. A critique. *Biochemic. J.* **22**, 276 (1928).
- KISCH, E. u. T. REITER: Über den Einfluß der Wellenlängen bei der Ergosterinbestrahlung. *Dtsch. med. Wschr.* **56**, 2034 (1930).
- KON, S. K.: The antirachitic value of irradiated yeast. *Lancet* **1931**, 579.
- KREITMAIR: Das Vitamin E oder das Antisterilitätsprinzip. *Erg. Physiol.* **30**, 237 (1930).
- KUHN, R. u. H. BROCKMANN (1): Über die ersten Oxydationsprodukte des β -Carotins. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 894 (1932).
 — — (2) Einfluß der Carotine auf Wachstum, Xerophthalmie, Kolpokeratose und Brunstzyklus. *Klin. Wschr.* **12**, 972 (1933).
 — — (3) γ -Carotin. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 407 (1933).
 — — (4) Über Rhodoxanthin, den Arillus-Farbstoff der Eibe (*Taxus baccata*). *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 828 (1933).
 — P. GYÖRGY u. TH. WAGNER-JAUREGG: Über eine neue Klasse von Naturfarbstoffen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 317, 576, 1034, sowie im Druck (1933).
 — u. E. LEDERER: Iso-carotin. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 637 (1932).
 — u. A. WINTERSTEIN: Thermischer Abbau der Carotinfarbstoffe. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 1873 (1932).
- LAMPITT, L. H.: Nitrogen metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemic. J.* **13**, 459 (1919).
- LEICHTENTRITT, B. and M. WIELASKOWSKI: The growth-promoting factor of lemon juice. How is the growth-promoting factor for bacteria influenced by physical, chemical and colloid-chemical processes? *Biochem. Z.* **131**, 499 (1922).
 — — II. Comparative studies with guinea-pigs and bacteria. *Biochem. Z.* **131**, 513 (1922).
- LEVENE, P. A. and M. MÜHLELD: On the identity or non-identity of antineuritic and water-soluble B vitamins. *J. of biol. Chem.* **57**, 341 (1923).
- LLOYD, DOROTHEE, J.: Vitamins, amino-acids and other chemical factors involved in the growth of the Meningococcus. *J. of Path.* **21**, 113 (1916); *Brit. med. J.* **1916 II**, 143; **1917 I**, 11.

- LUNIN, G.: Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Tieres. *Hoppe-Seylers Z.* **5**, 31 (1881).
- MCCOLLUM, E. V. and N. SIMMONDS: A study of the dietary essential watersoluble B vitamin in relation to its solubility and stability towards reagents. *J. of biol. Chem.* **33**, 55 (1918).
- — P. G. SHIPLEY and E. A. PARK: Studies on experimental rickets: Is there a substance other than fat-soluble A associated with certain fats which plays an important rôle in bone development? *J. of biol. Chem.* **50**, 5 (1922).
- — — — A delicate biological test for calcium-depositing substances. *J. of biol. Chem.* **51**, 41 (1922).
- MCLEOD, J. W. and J. GORDON: Production of hydrogen peroxide by bacteria. *Biochemic. J.* **16**, 499 (1922).
- MAPSON, L. W.: Evidence of the existence of a dietary principle stimulating general growth and lactation. *Biochemic. J.* **26**, 970 (1932).
- MATTILL, H. A. and R. E. CONKLIN: The nutritive properties of milk with special reference to reproduction in the Albino rat. *J. of biol. Chem.* **44**, 137 (1920).
- MAZÉ, P.: La nutrition minérale de la cellule vivante et les vitamines. *Ann. Inst. Pasteur* **41**, 948 (1927).
- MENDEL, L. B. and H. B. VICKERY: An attempt to secure „Refectation“ in rats. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 355 (1929).
- MICHEEL, F. u. K. KRAFT: Über die Konstitution der Ascorbinsäure. *Hoppe-Seylers Z.* **218**, 280 (1933).
- MILLS, J. I.: The vitamin C content of sheep-liver; with observations on the effects of freezing and storage. *Biochemic. J.* **26**, 704 (1932).
- MOORE, TH.: The absence of the liver oil vitamin A from Carotene. *Biochemic. J.* **24**, 692 (1930).
- MORGAN, R. S.: The determination of vitamin D in the line test by measurement. *Biochemic. J.* **26**, 1144 (1932).
- MORTON, R. H. and I. M. HEILBRON: The absorption spectrum of vitamin A. *Biochemic. J.* **22**, 987 (1928).
- MOUFANG, E.: Beschleunigung der Gärung (durch getötete Hefe). *Allg. Brauer- u. Hopfenztg* **55**, 605 (1915).
- NASER, H.: Versuche zur Wertbestimmung bestrahlten Ergosterins. *Arch. f. exper. Path.* **158**, 251 (1930).
- NELSON, V. E., V. G. HELLER and E. I. FULMER: Studies on yeast. The dietary properties of yeast. *J. of biol. Chem.* **57**, 415 (1923).
- O'BRIEN: Vitamin B₃. *J. Soc. Chem. Ind.* **51**, 436 (1933).
- OHDAKE, S.: Über die Isolierung von Oryzaninkrystallen (antineuritiches Vitamin) aus Reishüllen. *Chem. Zbl.* **1931 II**, 2179.
- OLCOTT, H. S. and D. C. MACCANN: Carotenase. The transformation of Carotene to vitamin A in vitro. *J. of biol. Chem.* **94**, 185 (1931).
- ORR-EWING, J. and V. READER: Vitamin B and the growth-promoting factor for a Streptothrix. *Biochemic. J.* **22**, 440 (1928).
- PALMER, L. S. and C. KENNEDY: The fundamental food requirements for the growth of the rat. *J. of biol. Chem.* **74**, 591 (1927).
- PETERS, R. A.: The Harben-lectures 1929. *J. State Med.* **38**, 3 (1930).
- and J. ST. L. PHILPOT: On the ultra-violet absorption of crystalline preparations of vitamin B₁. *Proc. roy. Soc. B* **113**, 48 (1933).
- PLIMMER, R. H. A., W. H. RAYMOND and J. LOWNDES: Experiments on nutrition. XII. Comparative vitamin B₁ values of animal foodstuffs. *Biochemic. J.* **27**, 58 (1933).
- POHL, R.: Über das Absorptionsspektrum des Cholesterins. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1926**, 185.
- Zum optischen Nachweis eines Vitamins. *Naturwiss.* **15**, 433 (1927).
- POULSSON, E.: Über das Vorkommen des antirachitischen Vitamins in Fischleberölen. *Strahlenther.* **34**, 648 (1929).
- and LOVENSKIOLD: The quantitative determination of vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 135 (1928).
- PRINGSHELM, H.: *Zbl. Bakter. Abt. 16*, **2**, 11 (1906).

- READER, V.: The relation of the growth of certain micro-organisms to the composition of the medium. I. The synthetic culture medium. *Biochemic. J.* **21**, 901 (1927).
- Relation of the growth of certain micro-organisms to the composition of the medium. *Biochemic. J.* **22**, 434 (1928).
- Second thermolabile water-soluble accessory factor necessary for the nutrition of the rat. *Biochemic. J.* **23**, 689 (1929).
- The assay of vitamin B₄. *Biochemic. J.* **24**, 1827 (1930).
- REICHSTEIN, T., A. GRÜSSNER u. R. OPPENAUER: Synthese von d- und l-Ascorbinsäure. *Nature* **132**, 280 (1933); *Helvet. chim. Acta* **16**, Okt.-H. (1933).
- RIVERS, T. M. and A. K. POOLE: Growth requirement of influenza bacilli. *Bull. Hopkins Hosp.* **32**, 302 (1921).
- ROSCOE, M. H.: A further note on the antirachitic value of fresh spinach. *Biochemic. J.* **21**, 211 (1927).
- ROSENHEIM, O. u. J. C. DRUMMOND: A delicate colour reaction for the presence of vitamin A. *Biochemic. J.* **19**, 753 (1925).
- u. H. KING: Das Ringsystem der Sterine und Gallensäuren. II. *J. Soc. Chem. Ind.* **51**, 954 (1932).
- and T. A. WEBSTER: The antirachitic properties of irradiated sterols. *Biochemic. J.* **20**, 537 (1926).
- — The relation of cholesterol to vitamin D. *Biochemic. J.* **21**, 127 (1927).
- — The photochemical production of vitamin D from ergosterol. *Lancet* **1927**, 622.
- RUZICKA, L., M. FURTER u. G. THOMANN: Zur Stereochemie der Ringsysteme des Cholestans und des Pseudocholestans. *Helvet. chim. Acta* **16**, 327 (1933).
- u. G. THOMANN: Zur Konstitution des Cholesterins und der Gallensäuren. *Helvet. chim. Acta* **16**, 216 (1933).
- RYGH, O., A. RYGH u. P. LALAND: Chemische Untersuchungen über das antiskorbutische Vitamin. I. *Höppe-Seylers Z.* **204**, 105 (1932).
- SAITO, K.: Chemical conditions for the development of the reproductive organs of some yeasts. *J. Coll. Sci. Univ. Tokyo* **39**, 1 (1916).
- SCHAEUNERT, A. u. M. SCHIEBLICH: Zur Kenntnis der Vitamine. *Biochem. Z.* **139**, 56 (1923).
- — Zur Wertbestimmung von Vitamin D-Präparaten. *Biochem. Z.* **209**, 290 (1929).
- SCHITTENHELM, A. u. B. EISLER: Dunkelkeimung und antirachitischer Schutzstoff. *Klin. Wschr.* **8**, 1911 (1929).
- SCHULZ, O.: Über die antirachitische Vitamineinheit. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* **37**, 152 (1929).
- SHEARER, C.: The presence of an accessory food factor in the nasal secretion and its action on the growth of the Meningococcus and other pathogenic bacteria. *Lancet* **1917 I**, 59.
- SIEBERT, F.: Diss. Frankfurt 1931.
- SMITH, M. I.: New method of evaluating potency of antineuritic concentrates. *Publ. Health Rep. Wash.* **45**, 116 (1930).
- and E. G. HENDRICK: Some nutrition experiments with brewers' yeast. *Publ. Health Rep. Wash.* **41**, 201 (1926).
- SOAMES, K. M. and J. C. LEIGH-CLAR: The assay of the antirachitic vitamin D. *Biochemic. J.* **22**, 522 (1928).
- STEENBOCK, H. and P. W. BONTWELL: The extractability of fat-soluble vitamin from carrots, alfalfa and yellow corn. *J. of biol. Chem.* **42**, 131 (1920).
- STEPHENSON, M.: A note on the differentiation of the yellow plant pigments from the fat-soluble vitamin. *Biochemic. J.* **14**, 715 (1920).
- STAPP, W.: Versuche über Fütterung mit lipoidfreier Ernährung. *Biochem. Z.* **22**, 452 (1909).
- Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipide für die Ernährung. *Z. Biol.* **57**, 135 (1911).
- Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipide für das Leben. *Z. Biol.* **59**, 366 (1912).
- SUNDERLIN, G. and C. H. WERKMANN: Synthesis of vitamin B by micro-organisms. *J. Bacter.* **16**, 16 (1928).
- SURE, B.: Dietary requirements for reproduction. I. The nutritive value of milk proteins from the standpoint of reproduction. *J. of biol. Chem.* **58**, 681 (1923).
- M. E. SMITH and M. C. KICK: A differentiation of the so-called antipellagric factor vitamin G. *Science (N. Y.)* **1931 I**, 242.

- SVIRBELY, J. L. and A. v. SZENT-GYÖRGYI: The chemical nature of vitamin C. *Biochemic. J.* **22**, 1387 (1928).
- SZENT-GYÖRGYI, A. v.: Observations on the function of peroxidase systems and the chemistry of the adrenal cortex. Description of a new carbohydrate derivative. *Biochemic. J.* **26**, 865 (1932).
- TANNER, F. W.: The bios question. *Chem. Reviews* **1**, 397 (1925).
- THAYLOR, J., C. DE C. MARTIN and U. THANT: Preliminary inquiry into beri-beri in Burma. *J. med. Res.* **8**, 1 (1928).
- THJÖTTA, TH. and O. T. AVERY: Growth accessory substances in nutrition of bacteria. *J. exper. Med.* **34**, 97 (1921).
- TILLMANS, J. und Mitarbeiter: Das Reduktionsvermögen pflanzlicher Lebensmittel und seine Beziehungen zum Vitamin C. I—VI. *Z. Unters. Lebensmitt.* **63**, 1, 21, 241, 267, 276 (1932); **65**, 145 (1933).
- u. P. HIRSCH: Über das Vitamin C. *Biochem. Z.* **250**, 312 (1932).
- — u. E. REINSHAGEN: Über die Anwendung von 2,6-Dichlorphenol-Indophenol als Reduktionsindicator bei der Untersuchung von Lebensmitteln. *Biochem. Z.* **56**, 272 (1928).
- TSCHESCHE, R.: Die Darstellung von kristallisiertem Anti-Beri beri-Vitamin aus Hefe. *Chem. Ztg* **56**, 166 (1932).
- Über das Vitamin B₄. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 581 (1933).
- Nachweis einer Methylengruppe in Stellung 1 des Cholesterin-Ringsystems. *Liebigs Ann.* **498**, 185 (1932).
- VEEN, A. G. VAN: Das antineuritische Vitamin. *Vorl. Mitt. Rec. Trav. chim. Pays-Bas et Belg. (Amsterd.)* **49**, 1178 (1930).
- VLAHUTA, E.: Preparation of a peptone by the decomposition of the cells of beer yeast and the rôle of this peptone in fermentation. *Bull. Acad. sci. roum.* **3**, 123 (1914).
- WAGNER-JAUREGG, TH.: Die Chemie der Vitamine. *Arch. Pharmaz.* **1933**, 369.
- WEICHARDT, W.: Über septikämische Prozesse und ihre Beeinflussung durch leistungssteigernde Maßnahmen. *Münch. med. Wschr.* **1920**, 1085.
- Methoden der Erforschung unspezifischer Beeinflussungen. *ABERHALDEN: Arbeitsmethoden Abt. 13, Teil 2*, S. 1147.
- Unspezifische Immunisierung. *KOLLE-WASSERMANN, Handbuch*, 3. Aufl., Bd. 1, S. 1147.
- WIELAND, H. u. E. DANE: Untersuchungen über die Konstitution der Gallensäuren. XXXIX. Zur Kenntnis der 12-Oxy-cholansäure. *Hoppe-Seylers Z.* **210**, 274 (1932).
- WILLIAMS, R. R. and R. E. WATERMAN: The composite nature of vitamin B. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 1 (1927).
- — The tripartite nature of vitamin B. *J. of biol. Chem.* **78**, 311 (1928).
- — and S. GURIN: The JANSEN and DONATH procedure for the isolation of antineuritic vitamin. *J. of biol. Chem.* **87**, 559 (1930).
- WILLIAMS, G. Z. and R. C. LEWIS: Evidence for the presence of a third factor in the vitamin B complex of yeast. *J. of biol. Chem.* **89**, 275 (1930).
- WINDAUS, A.: Einige weitere Erfahrungen über das bestrahlte Ergosterin. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1930**, 36.
- u. F. HOLTZ: Die experimentelle Rattenrachitis und ihre Beziehungen zum Ergosterin. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1927**, 217.
- O. LINSERT, A. LÜTTRINGHAUS u. G. WEIDLICH: Über das kristallisierte Vitamin D₂. *Liebigs Ann.* **492**, 226 (1932).
- u. A. LÜTTRINGHAUS: Zusammenfassung über Vitamin D. *Dtsch. med. Wschr.* **58**, 43 (1932).
- R. TSCHESCHE u. H. RUHKOPF: Über das antineuritische Vitamin. 2. Mitt. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1932**, 342.
- — — F. LAQUER u. F. SCHULZ: Die Darstellung von kristallisiertem antineuritischem Vitamin aus Hefe. *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1931**, 207; *Hoppe-Seylers Z.* **204**, 124 (1932).
- WINTERSTEIN, A.: Über ein Vorkommen von γ -Carotin. *Hoppe-Seylers Z.* **219**, 249 (1933).
- ZECHMEISTER, L.: Die Carotinoide höherer Pflanzen. In *KLEIN, Handbuch der Pflanzenanalyse*, Bd. 3/2, S. 1278. Berlin 1932.
- ZUCKER, T. F. and A. M. PAPPENHEIMER: Observations on cod-liver oil and rickets. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 167 (1922).

II. Hormone.

Einleitung.

Die Bezeichnung Hormon, abgeleitet von *δρῶω* anspornen, wecken, erregen, wurde im Jahre 1906 von E. W. STARLING geprägt. Der Begriff Hormon wird von verschiedenen Autoren verschieden weit gefaßt. Im weitesten Sinne des Wortes versteht man unter Hormonen Reiz- oder Beeinflussungsstoffe, welche auf chemischem Wege Fernwirkungen im Organismus vermitteln. Es kann sich nach dieser Definition um alle möglichen Substanzen handeln, die irgendwo im Organismus gebildet werden und an einer anderen Stelle ihre Wirksamkeit entfalten. Nach ROSIN versteht man unter einem Hormon eine physiologisch wirksame Substanz, die in einem bestimmten Organ gebildet wird, um an den verschiedensten Organen, oft weit entfernt, ihre Wirkung auszuüben. Der Name der einzelnen Hormone entspricht diesem Ursprungsorgan.

Auf die *Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen* hat man schon frühzeitig hingewiesen, namentlich mit Rücksicht auf die kleinen Mengen, in welchen beide wirksam sind. Man vertrat die Auffassung, daß die Hormone spezifische Produkte des tierischen Organismus seien, während die Vitamine vorwiegend im Pflanzenreich gebildet würden. Es hat sich dann gezeigt, daß diese scharfe Trennung nicht mehr haltbar ist. Ein Teil der Vitamine, wie z. B. Vitamin A und D, wird im Organismus erst aus deren Vorstufen gebildet. Andererseits hat BUTENANDT in neuester Zeit den exakten Nachweis erbracht, daß das Follikelhormon nicht nur ein Produkt des tierischen Organismus ist, sondern auch in höheren Pflanzen vorkommt. Während die Ascorbinsäure für das Meerschweinchen ein Vitamin darstellt, ist sie für die Ratte, für das Kaninchen usw. eher als Hormon anzusprechen. Die Ascorbinsäure findet sich gestapelt in der Nebennierenrinde, möglicherweise wird sie bei Ratte, Kaninchen usw. auch dort gebildet; damit wären die wesentlichsten Bedingungen, die wir an den Begriff Hormon knüpfen, für das Vitamin C erfüllt.

E. ABDERHALDEN ist der Auffassung, daß zwischen Vitaminen und Hormonen kein prinzipieller Unterschied besteht, und daß die Vitamine in Wirklichkeit zu den Hormonen zu zählen sind. In einer Betrachtung über die genetischen, synergistischen und antagonistischen Beziehungen der Vitamine und Hormone stehen J. KÜHNAU und W. STEPP vorläufig noch auf dem Standpunkt, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen diesen beiden Stoffgruppen besteht, da im Falle der Vitaminbildung doch stets ein maßgeblicher Einfluß exogener Faktoren nachweisbar ist.

Im Einverständnis mit Herrn W. KOLLATH besprechen wir hier nur die Hormone im engsten Sinne des Begriffes (Inkret), über deren Existenz heute kein Zweifel mehr besteht und über die chemisch wenigstens einige Anhaltspunkte vorliegen.

A. Nebenniere.

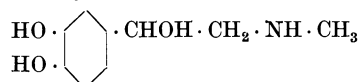
a) Adrenalin.

3,4-Dioxyphenyl-äthanol-methylamin. Adrenin (ALDRICH); Epinephrin (ABEL); Suprarenin (v. FÜRTH). Englisch: Epinephrine.

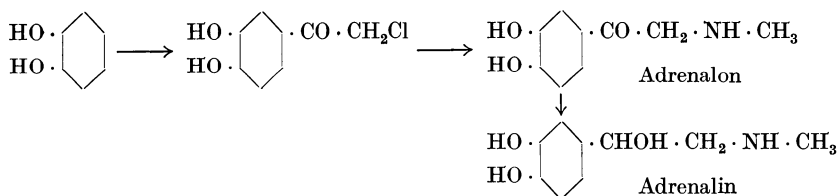
$C_9H_{13}O_3N$: C 59,0, H 7,1, N 7,6%. Mol.-Gew. 183.

Geschichtliche Bemerkungen. Im Anschluß an die Arbeiten von ADDISON über die physiologische Bedeutung der Nebenniere beobachtete VULPIAN im Jahre 1856 das Vorhandensein einer durch verschiedene Farbreaktionen nachweisbaren Substanz im Nebennierenmark (Grünfärbung mit Eisenchlorid, Rosafärbung mit Jod). 1865 entdeckte HENLE die Braunfärbung der Zellen beim Behandeln mit Kaliumbichromat (chromaffines Gewebe). Die physiologischen Wirkungen des Nebennierenextraktes wurden erst später, im Jahre 1895 von OLIVER und SCHÄFER sowie von SZYMONOWICZ beobachtet. Um die Darstellung des Nebennierenprinzips bemühten sich vor allem ABEL und VON FÜRTH. Wie HARTUNG berichtet, waren ABELS Versuche zur Reindarstellung des aktiven Stoffes schon weit vorgeschritten, als er im Jahre 1900 den Besuch von TAKAMINE erhielt, welchen die ABELSchen Versuche sehr interessierten. Im eigenen Laboratorium gelang es dann TAKAMINE, die reine, krystallisierte Base darzustellen. Ungefähr zur gleichen Zeit gelang auch ALDRICH die Reindarstellung des Adrenalin. Nachdem durch ALDRICH, VON FÜRTH und PAULY die wesentlichen Eigenschaften festgestellt worden waren, gelang FRIEDMANN die Aufklärung der Konstitution. Schon kurze Zeit vorher hatten STOLZ sowie DAKIN die Synthese des racemischen Gemisches der beiden optisch aktiven Komponenten durchgeführt, deren Trennung FLÄCHER im Jahre 1908 ausführte.

Konstitution. Das natürlich vorkommende Adrenalin ist die l-Form des 3,4-Dioxyphenyl-äthanol-methylamins:



Zur *Synthese* kann man von Brenzcatechin ausgehen, das bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid mit Chloressigsäure kondensiert wird. Das entstandene Produkt wird mit Methylamin zu Adrenalon umgesetzt und dieses zu Adrenalin reduziert. Die Spaltung in die optisch aktiven Komponenten erfolgt über das Bitartrat und Umkrystallisieren aus Methanol, in welchem die l-Form schwerer löslich ist.



Vorkommen. Adrenalin findet sich im Nebennierenmark der Säugetiere. Die größten Mengen enthalten die Nebennieren des Rindes, nämlich bis zu 80 mg, während die des Pferdes etwa 30 mg, die des Menschen 7—9 mg enthalten. Es ist wahrscheinlich, daß sich auch im übrigen chromaffinen Gewebe Adrenalin vorfindet. Nachgewiesen wurde es im Paraganglion aorticum. Bei den Hirudineen und Polychäten findet es sich im Ganglion des Zentralnervensystems, ferner im Mantel der Molluskenart *Purpura lapillus* und in der Purpurdrüse mancher Murexarten. Bei den Amphibien ist chromaffines Gewebe in den sympathischen Ganglien längs der sympathischen Nerven, bei den Fröschen in den Nebennierenkörperchen aufgefunden worden. Das giftige Sekret mancher Kröten enthält bis zu 5% Adrenalin. Neuerdings ist es aus dem Sekret einer chinesischen Kröte in krystallisierter Form erhalten worden (CHEN und JENSEN).

Eigenschaften. Adrenalin ist in Wasser schwer löslich (1:10000), sehr schwer löslich in Alkohol (1:46 000), unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Es löst sich in Eisessig, in warmem Oxalsäureäthylester und in Benzaldehyd. Adrenalin bildet zu Rosetten vereinigte, farblose Nadeln oder

rhombische Blättchen. Schmelzpunkt 218° nach Braunfärbung bei 205° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50,27^{\circ}$ (in HCl).

Die wässrige Lösung reagiert schwach alkalisch und ist wenig beständig. Unter der Bezeichnung Suprareninum hydrochloricum ist eine Lösung von Adrenalinchlorhydrat 1 : 1000 im Handel, die durch Zusatz von Säure oder Chloreton haltbar gemacht ist. Mit Säuren und Alkalien bildet Adrenalin lösliche Salze, nicht jedoch mit Ammoniak. Aus wässriger Lösung wird es durch Ammoniak abgeschieden, ebenso aus saurer Lösung durch Alkalicarbonat. Die Salze mit Säuren sind meist hygroskopisch und schwer krystallisiert zu erhalten. Beständig ist das Borat, das man durch Verdampfen einer Lösung von 1,83 g Adrenalin und 0,93 g Borsäure in 5 ccm Wasser erhält. Das saure Tartrat krystallisiert sehr gut.

Adrenalin wird aus wässriger Lösung leicht an Tierkohle, Adsorbin, Kieselgur, Kaolin usw. adsorbiert. Durch Narcotica wird die Adsorption gehemmt, durch Calciumionen in größerer oder Coffein in kleinerer Konzentration gefördert.

Adrenalin wird besonders in alkalischer Lösung leicht oxydiert. In wässriger Lösung färbt es sich am Licht rasch rot, wobei es an Wirksamkeit verliert. In saurer Lösung ist es im Dunkeln lange Zeit unverändert haltbar. Beim Erwärmen mit Oxydationsmitteln wie Jod, Kaliumjodat und Phosphorsäure, Quecksilberchlorid in Gegenwart von Natriumacetat tritt eine intensive Rotfärbung auf, die zur colorimetrischen Bestimmung verwendet werden kann. Bei Gegenwart von Sulfanilsäure ist die Reaktion noch viel empfindlicher, und die Färbung ist noch in einer Verdünnung von 1 : 2 Millionen deutlich zu erkennen. Mit *Folins* Harnsäurereagens tritt Blaufärbung auf, die dreimal so stark ist, wie diejenige mit Harnsäure. Eisenchlorid gibt in saurer Lösung eine smaragdgrüne, in alkalischer eine carminrote Färbung. Mit 1% Cyankaliumlösung und 1% Kupfersulfatlösung gibt Adrenalin eine Rotfärbung, die auch zur colorimetrischen Bestimmung dienen kann. Mit Ammoniummolybdat entsteht bei einer Konzentration von 1 : 1000 eine gelbe, bei einer solchen von 1 : 200 eine braune Färbung, die auf Zusatz von 6—7 Tropfen verdünnter Natronlauge nach grün umschlägt. 0,3% Ninhydrinlösung gibt mit Spuren Adrenalin eine typische Blaufärbung. Gibt man zu 4—5 ccm einer Lösung, die nur Spuren Adrenalin enthält, 1—2 Tropfen Salzsäure und überschiebt nach dem Mischen mit einer Lösung von 4 Teilen konzentriertem Ammoniak und 96 Teilen Alkohol (96%), so entsteht nach einigen Sekunden an der Berührungszone ein pfirsichroter Ring.

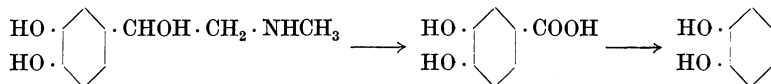
Adrenalin wirkt stark reduzierend. FEHLINGSche Lösung, ammoniakalische Silbernitratlösung sowie Goldchloridlösung werden reduziert. Nach Zusatz von Novocain zu einer Adrenalinlösung entsteht bald eine intensive Gelbfärbung. Novocain bewirkt, bzw. katalysiert die Oxydation des Adrenalins zu einem rosa gefärbten Produkt, wahrscheinlich einem Derivat des o-Chinons, das dann mit Novocain unter Bildung der gelben Verbindung reagiert.

Die Oxydation des Adrenalins führt zu einem braunschwarzen, wasserunlöslichen Pigment, das dem Melanin sehr ähnlich ist. Diese Melaninbildung wird auch durch gewisse Fermente hervorgerufen. Solche Fermente finden sich z. B. in Pilzen, Kartoffeln, Krebsblut, Tintenfischen und Leukocyten. Nach B. KISCH entsteht bei der langsamen Oxydation von Adrenalin in wässriger

Lösung ein Stoff, der sog. Faktor Omega, der die weitere Oxydation zu katalysieren vermag, und zwar auch im Dunkeln und bei schwach saurer Reaktion. Die katalytische Wirkung ist noch in einer Verdünnung von 1 : 10 Milliarden nachweisbar. Bei Sauerstoffmangel ist der Faktor Omega nicht merklich wirksam, ebenso verliert er etwas an Aktivität bei längerer Belichtung oder Sauerstoffüberschuß. Dieser Faktor wird durch Tierkohle adsorbiert und kann mit Alkohol eluiert werden. Er zeigt keine blutdrucksteigernde Wirkung.

Frisch hergestellte p-Chinonlösung vermag noch in einer Verdünnung von 1 : 1 Milliarde die Oxydation von Adrenalin zu beschleunigen.

Bei der Kalischmelze entstehen Protocatechusäure und Brenzcatechin:



Beim Kochen mit Alkalien oder mit rauchender Jodwasserstoffsäure wird Methylamin abgespalten.

Aus der methylalkoholischen, alkalischen Lösung des Adrenalins scheidet sich auf Zusatz von Eisenchlorid und Aceton eine hochwirksame, haltbare Eisenverbindung ab (v. FÜRTH). Sie bildet ein violetteres, amorphes Pulver, unlöslich in Ammoniak, wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Säuren und Alkalien.

Eosin und Erythrosin inaktivieren Adrenalin photodynamisch. Durch Pyrogallol, Hydrochinon und Resorcin wird dieser Effekt aufgehoben.

Bei längerem Erhitzen von d- oder l-Adrenalin mit Salzsäure auf 80° wird das Adrenalin racemisiert. Man benützt dieses Verhalten, um das bei der Synthese abfallende d-Adrenalin in die l-Form überzuführen.

Adrenalin wird durch Alkaloidfällungsmittel nicht gefällt. Phosphorwolframsäure gibt unter gleichzeitiger Reduktion einen Niederschlag.

Physiologisches. Über die Wirkung von l- und d-Adrenalin siehe unter „Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung“. Das Adrenalin wird von der Nebenniere aus in die Blutbahn abgegeben. Die bei narkotisierten Tieren aus der Nebenniere abfließende Adrenalinmenge beträgt nach TRENDLENBURG (1) etwa 0,25 γ pro Kilogramm und Minute. Im Ruhezustand beträgt die AdrenalinKonzentration im Blut der Nebennierenvenen etwa 1 : 10 Millionen.

Quantitative Bestimmung. Die besten Adrenalinbestimmungsmethoden sind die biologischen, die wesentlich empfindlicher und auch exakter sind als die chemischen.

a) Colorimetrische Methoden. Die colorimetrische Bestimmung des Adrenalins beruht auf seiner Eigenschaft, durch Oxydationsmittel gefärbte Lösungen zu geben. Da die Reaktion nicht streng spezifisch ist, insbesondere auch von anderen Phenolen gegeben wird, ist die Bestimmung nicht ganz zuverlässig, in der Regel erhält man zu hohe Werte.

1. *Bestimmung nach FOLIN, CANNON und DENIS.* Diese Methode beruht auf der Blaufärbung, die bei der Reduktion von Phosphorwolframsäure durch Adrenalin entsteht. Zur Bereitung des Reagens löst man 100 g Natriumwolframat in 750 ccm Wasser, versetzt mit 80 ccm 85% Phosphorsäure, kocht 1½—2 Stunden und verdünnt auf 1 Liter. 5 ccm der zu untersuchenden Lösung werden mit 1 ccm Reagens und 10 ccm gesättigter Sodalösung versetzt. Die entstandene Färbung wird mit einer Standardlösung verglichen. Diese bereitet man sich

aus Harnsäure + dem oben angegebenen FOLINSchen Harnsäurereagens. 2,98 mg Harnsäure geben dieselbe Färbung wie 1 mg Adrenalin. Die Methode hat den Nachteil, daß die blaue Farbe ziemlich rasch verblaßt.

2. *Bestimmung nach v. FÜRTH.* Man zerkleinert eine oder mehrere Nebennieren, kocht sie mit einer Lösung von Zinksulfat unter Zusatz von Zinkstaub aus, versetzt den Extrakt mit Seignettesalz und etwas Sodalösung und fügt Eisenchloridlösung hinzu. Die entsprechend verdünnte Lösung vergleicht man mit einer Brenzcatechinlösung von 0,1%. Nach LIEBEN setzt man zu der Extraktionsflüssigkeit außer Eisenchlorid nur Natriumacetat- oder Sodalösung hinzu.

3. Weitere colorimetrische Bestimmungsmethoden: FRÄNKEL und ALLERS, Kaliumjodat; COMESSATTI, Sublimat; EWINS, Kaliumpersulfat; DENIGÈS, Titansäure; FRIEND, Salpetrige Säure, Sulfanilsäure, Ammoniak; HENLE, Kaliumbichromat u. a.

b) Biologische Bestimmungsmethoden. Eingehende Beschreibungen finden sich in ABDERHALDEN, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden IV, Teil 7 I, 1. Hälfte, S. 576; ebenda V, Teil 3 B, S. 269.

Die biologischen Nachweismethoden gründen sich einerseits auf die gefäßkontrahierende Wirkung, welche am narkotisierten Tier eine dem Adrenalin-gehalt der zu untersuchenden Lösung proportionale Steigerung des arteriellen Blutdrucks, bzw. an überlebenden, künstlich durchströmten Gefäßen eine Verlangsamung der Ausflußgeschwindigkeit hervorruft, andererseits auf den tonuserniedrigenden Effekt, der an sympathisch innervierten glattmuskeligen Organen — Darm, Uterus, Iris — ausgelöst wird.

1. *Prüfung am Gefäßpräparat.* Nach einem Vorschlag von W. STRAUB verwendet man ein Gefäßpräparat des Frosches, das nach LÄWEN und TRENDELENBURG hergestellt wird. Das Gefäßpräparat wird mit Ringerlösung durchströmt und die Zahl der fallenden Tropfen mit Hilfe einer von STRAUB angegebenen einfachen Vorrichtung festgestellt. Injiziert man eine Adrenalinlösung, so erfolgt durch Verengung der Gefäße sehr rasch eine Verminderung der ursprünglichen Tropfenzahl, welche aus der Venenkanüle ausfließt. Man arbeitet mit Adrenalinlösungen von etwa 1 : 10 Millionen. Die Empfindlichkeit des Präparates ist am Anfang eine geringere als später, nachdem einige Stunden Ringerlösung durch dasselbe geleitet worden ist. Empfindliche Froschpräparate geben noch mit Adrenalinlösungen 1 : 100 Millionen regelmäßig deutliche Ausschläge.

2. *Blutdruckversuch.* Die Messung der Blutdrucksteigerung eignet sich ausgezeichnet zur quantitativen Bestimmung des Adrenalins. Es werden nach diesem Verfahren am gleichen Tier sehr konstante Werte bei gleicher Adrenalin-konzentration erhalten, so daß die zu untersuchende Lösung leicht mit einer solchen von bekanntem Adrenalingehalt verglichen werden kann. Die Versuche werden an narkotisierten oder decerebrierten Hunden, Katzen, Kaninchen oder Meerschweinchen ausgeführt. Die Empfindlichkeit dieser Methode ist geringer als diejenige der oben angegebenen. Nach GOTTLIEB ruft 1 cem einer Adrenalinlösung von 1 : 4 Millionen eben noch eine Blutdrucksteigerung hervor.

3. *Nachweis an den Blutgefäßen* am überlebenden Arterienstreifen nach O. B. MEYER.

4. *Pupillenmethode nach EHRMANN.* Man arbeitet mit den enucleierten Bulbi von *Rana temporaria*, die zuerst einer Lichtquelle ausgesetzt werden,

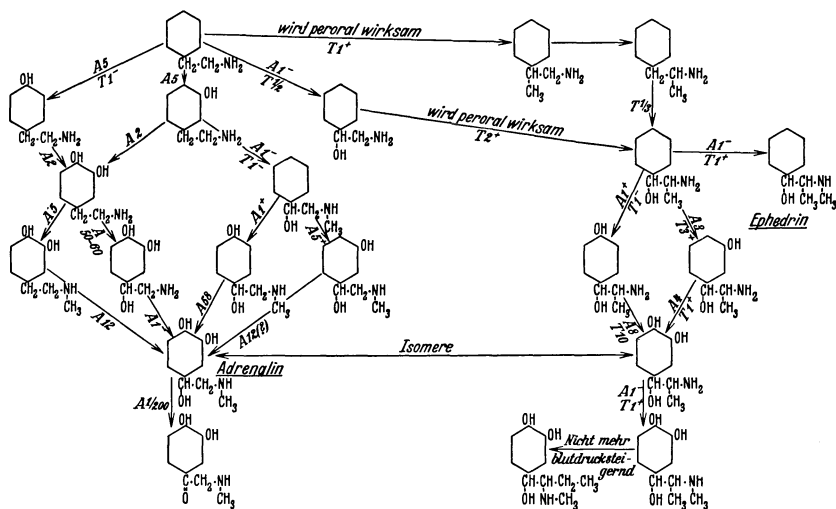
wobei Pupillenverengung auftritt. Beim Aufträufeln von Adrenalin tritt Mydriasis auf. Schwellenwert 1 : 10 Millionen.

Darstellung von Adrenalin aus Nebennieren. 1. nach TAKAMINE, modifiziert von v. FÜRTH.

Frische Nebennieren werden zerkleinert und mit angesäuertem Wasser unter Zusatz von Zinkstaub ausgekocht. Man filtriert, engt das Filtrat im Vakuum stark ein und versetzt mit Methanol. Das Filtrat wird mit neutralem Bleiacetat behandelt, filtriert und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum versetzt man mit konzentriertem Ammoniak, wobei das Adrenalin ausfällt. Man reinigt durch Lösen in Salzsäure und Wiederausfällen mit Ammoniak.

2. Nach STERN und BATELLI. Man entnimmt einem frisch geschlachteten Hund oder Rind die Nebennieren, schneidet sie in dünne Scheiben und suspendiert sie in Blut von demselben Tier. Man leitet dann bei 40° einen langsamen Luftstrom durch die Flüssigkeit. Während ihrer Lebensdauer scheiden die Nebennieren noch reichlich Adrenalin aus. Man erhält auf diese Weise ein Vielfaches der sonst erhältlichen Ausbeuten.

Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung. Im Hinblick auf die große physiologische Bedeutung, die dem Adrenalin zukommt, ist es verständlich, daß man sich frühzeitig bemüht hat, die Natur durch synthetische Produkte zu übertreffen. Es ist eine große Anzahl von Verbindungen dargestellt worden, die chemisch und auch physiologisch dem Adrenalin nahe stehen.



Schon kurz nach der Synthese des d.l-Adrenalins hat man bemerkt, daß dieses weniger wirksam ist als das natürliche. Die Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion ist beim natürlichen l-Adrenalin 12—15mal so stark wie bei der d-Form und doppelt so stark wie beim Racemkörper, der nach CUSHNEY nur durch seinen Gehalt an l-Adrenalin wirkt. Ebenso ist die Fähigkeit beider Antipoden, bei intravenöser oder subcutaner Injektion das Leberglykogen zu mobilisieren und Hyperglykämie mit anschließender Glykosurie zu erzeugen, deutlich verschieden. Auch hier ist die natürliche l-Form etwa 15mal wirk-

samer als die d-Form. Nach **ABDERHALDEN** und **THIES** ist d-Adrenalin am Froschauge fast unwirksam. 1—2 mg l-Adrenalin pro 100 g Körpergewicht wirken bei der Maus tödlich, die letale Dosis der d-Form beträgt dagegen 8—12 mg. Durch Einspritzen von d-Adrenalin kann man Mäuse an große Mengen natürlichen l-Adrenalins gewöhnen.

Es erübrigt sich in diesem Rahmen auf die synthetischen Produkte näher einzugehen; wir geben in der obenstehenden Übersicht die wichtigsten Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung wieder. A = Aktivität, A 5 = 5mal größere Aktivität. T = Toxicität.

b) Novadrenin.

SZENT-GYÖRGYI und Mitarbeiter fanden, daß Nebennierenextrakte, die sehr rasch und bei tiefer Temperatur bereitet waren, etwa 10—15mal wirksamer waren als dem auf colorimetrischen Wege ermittelten Gehalt an Adrenalin entsprach. **MOURIQUAND** und **LEULIER** beobachteten schon früher, daß frisch bereitete Nebennierenextrakte eine verhältnismäßig schwache **DENIGÈS**-Reaktion gaben. **SZENT-GYÖRGYI** vermutete, daß es sich vielleicht um einen Ester des Adrenalins handelt, er dachte an ähnliche Verhältnisse wie beim System Cholin-Acetylcholin. Der Befund von **SZENT-GYÖRGYI** konnte von **U. S. v. EULER** nicht bestätigt werden. In einem Nachsatz zur **EULERSCHEN** Arbeit zieht **SZENT-GYÖRGYI** seine früher gemachten Angaben zurück.

c) Hormon der Nebennierenrinde (Cortin, Interrenin).

Geschichtliche Bemerkungen. **ADDISON** hat als erster darauf hingewiesen, daß durch Ausfall der Nebennierenfunktion Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden, deren auffallendste Zeichen starke Abmagerung, Pigmentierung der Haut, niedriger Blutdruck usw. sind. Nach **BIEDL** sowie **KISCH** ist der frühzeitige Tod bei Tieren, denen man die Nebennieren exstirpiert hat, auf die Entfernung der lebenswichtigen Rinde zurückzuführen. Die Zufuhr von Adrenalin allein vermag den Tod nicht zu verhindern, wohl aber ein Extrakt aus der gesamten Nebenniere. Neuerdings ist es **SWINGLE** und **PIFFNER** gelungen sehr aktive Nebennierenrindenpräparate darzustellen. **KUTZ** hat eine Vereinfachung des **SWINGLE-PIFFNERSCHEN** Verfahrens angegeben.

Eigenschaften. Das Hormon ist sehr empfindlich gegen Wärme. Durch 2 Minuten langes Kochen der wässrigen Lösung wird es vollständig zerstört. Auch bei Zimmertemperatur ist die Wirksamkeit nach 2 Monaten verschwunden. Bei 6° ist es mehrere Monate unverändert haltbar, ebenso bei Zimmertemperatur nach Konservierung mit 0,1% Benzoesäure. Biuret-, Ninhydrin-, **HOPKINS-**, **COLE-**, **MOLISCH-**, **PAULY-** und **LIEBERMANN-BURCHARDT-**Reaktionen sind negativ. Positiv ist die Xanthoproteinreaktion; mit **MILLONS-**Reagens, alkalischer Kupferlösung und Phosphorwolframsäure entstehen Fällungen. Diese Reaktionen können aber durch phenolische Zersetzungsprodukte des Adrenalins hervorgerufen werden.

Darstellung nach SWINGLE und PFIFFNER. Man extrahiert die frischen Nebennieren mehrere Tage mit 95% Alkohol, dampft im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und versetzt mit Benzol. Die Benzollösung wird im Vakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mit wenig Aceton behandelt, wobei das Hormon in Lösung geht. Durch Verteilung zwischen Petroläther und 70% Alkohol wird eine weitere Reinigung erreicht. Das Hormon findet sich in der petrolätherischen

Schicht. Die Hauptmenge des vorhandenen Adrenalins entfernt man durch Lösen in Benzol und Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge. Eine weitere Reinigung wird erzielt, indem man die alkoholische Lösung über Permutit filtriert. Dabei werden die letzten Spuren Adrenalin sowie unwirksame Begleitstoffe zurückgehalten. Das so gewonnene Produkt enthält weniger als 1 : 4 Millionen Adrenalin und macht etwa 0,03% der gesamten Drüsen-substanz aus.

0,5 ccm einer Lösung (pro Kilogramm Tier und Tag), die 15 g frischer Drüse entspricht, ist hinreichend um eine Katze, der beide Nebennieren entfernt worden sind, am Leben zu erhalten.

B. Schilddrüse und Nebenschilddrüse.

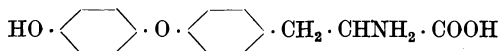
a) Thyroxin.

3,5-Dijod-4 (3', 5'-dijod-4'-oxyphenoxy)-phenyl-aminopropionsäure.

$C_{15}H_{11}O_4NJ_4$. C : 23,16%, H : 1,42%, N : 1,80%, J : 65,38%. Mol.-Gew. 777.

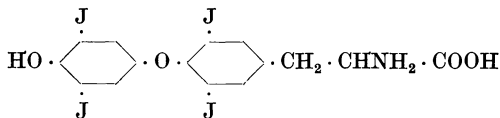
Geschichtliche Bemerkungen. Die eiweißfreie Komponente des Schilddrüsenhormons ist von KENDALL im Jahre 1914 in kristallisiertem Zustand erhalten worden. Er bezeichnete sie als Thyroxin und vermutete in ihr eine dreifach jodierte Indolcarbonsäure. Es blieb HARRINGTON und BARGER vorbehalten, die Konstitution aufzuklären und durch Synthese zu erhärten. Mit ausschlaggebend für die Erfolge der genannten Forscher war die wesentliche Verbesserung der Darstellungsmethode.

Konstitution. Bei der katalytischen Hydrierung des Thyroxins erhielten HARRINGTON und BARGER das jodfreie Desjodo-thyroxin, dessen Konstitution durch Synthese sichergestellt wurde:



Aus diesem läßt sich durch Einführung von Jod das racemische Thyroxin gewinnen:

Eigenschaften. Thyroxin kristallisiert in zu Rosetten vereinigten, weißen Nadeln. Beim Erhitzen färbt es sich bei 220° dunkel, um



gegen 231—233° unter Zersetzung und Entwicklung von Joddämpfen zu schmelzen. Es ist unlöslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln. Thyroxin reagiert schwach sauer und bildet mit Alkali- und Erdalkalimetallen Salze. In kalten, nicht zu konzentrierten Alkalien ist es löslich. Ebenso löst es sich in Alkohol bei Gegenwart von Alkali oder Mineralsäuren, nicht aber von Essigsäure. Beim Stehenlassen mit Säuren wird Jod frei gemacht. Zink spaltet sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung Jod ab. Die Kalischmelze liefert bei 310° im Wasserstoffstrom ein Produkt, welches nach dem Auflösen in Salzsäure und Neutralisieren mit Ammoniak eine ähnliche Farbreaktion wie Pyrogallol gibt. Durch erschöpfende Methylierung erhält man eine ungesättigte Säure der Zusammensetzung $C_{16}H_{10}O_4J_4$, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig Nadeln vom Zersetzungspunkt 286—289° (unter Jodabspaltung) bildet.

Das synthetische Thyroxin, ebenso wie das aus Schilddrüsen gewonnene, ist optisch inaktiv, letzteres infolge Racemisierung bei der alkalischen Verseifung. Die Darstellung der beiden optisch aktiven Komponenten gelingt

auf folgendem Wege [HARINGTON (2)]: 3,5-Dijodtyronin (Thyroxin selbst ist wegen seiner Unlöslichkeit nicht verwendbar) wird in die Formylverbindung übergeführt, diese mit *d*- bzw. 1- α -Phenyläthylamin gespalten und nach Abspaltung der Formylgruppe das optisch aktive Tyronin durch Jod-Jodkali in ammoniakalischer Lösung in Thyroxin übergeführt. 1-Thyroxin schmilzt bei 235—236° unter Zersetzung. $[\alpha]_{5461}^{21} = -3,2^{\circ}$ in alkalischer Alkohollösung. *d*-Thyroxin schmilzt bei 237° unter Zersetzung. $[\alpha]_{5461}^{21} = +2,97^{\circ}$ in alkoholischer Natronlauge. 1-Thyroxin ist physiologisch etwa 3mal so wirksam wie *d*-Thyroxin.

Thyroxin gibt mit diazotierter Sulfanilsäure in alkalischer Lösung eine Rotfärbung, die bald violettstichig wird und sich dann bräunlich verfärbt. Die Färbung ist beim Kochen mit 1 *n*-Natronlauge und 1 *n*-Salzsäure beständig und besitzt Indikatoreigenschaften. Es bildet sich wahrscheinlich ein Azofarbstoff. Die Empfindlichkeit der Probe beträgt 1 : 100 000. Bromthyroxin gibt die Reaktion nicht. Von den 3,5-Halogenderivaten gibt nur das wirksame Dijod-tyrosin eine Reaktion. Bei Zusatz von Serum oder Harn tritt die Reaktion nicht ein.

Die katalytische Reduktion des Thyroxins mit Palladium-Calciumcarbonat liefert Desjodo-thyroxin $C_{15}H_{15}O_4N$. Dieses gibt eine positive MILLONSSche und Ninhydrinreaktion.

Krystallisiert in Nadeln oder Prismen, schwer löslich in Wasser, Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln. Schmelzpunkt 253—254° unter Zersetzung bei raschem Erhitzen. Bei der Kalischmelze entstehen *p*-Oxybenzoesäure, eine Verbindung $C_{13}H_{12}O_2$, die als Hydrochinon-*p*-tolyläther identifiziert wurde, daneben Hydrochinon, Oxalsäure und Ammoniak.

Quantitative Bestimmung nach LELAND und FOSTER. Man erhitzt 1,25 g getrocknete Schilddrüse mit 100 ccm 2 *n*-NaOH 18 Stunden unter Rückfluß in einem Kjeldahlkolben von 300 ccm Inhalt mit einem Mikrobrenner zum Sieden. Nach dem Abkühlen schüttelt man vorsichtig zweimal mit je 100 ccm Butylalkohol aus, wobei nur Thyroxin in den Butylalkohol übergeht, während die anderen jodhaltigen Substanzen in der alkalischen Lösung bleiben. Man filtriert durch Glaswolle, wäscht mit wenig Butylalkohol nach, schüttelt mit 200 ccm *n*-NaOH aus und engt dann im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man spült restlos in einen Nickeltiegel über, versetzt mit 5 ccm 50% NaOH, verdampft zur Trockene und verascht. Die Schmelze wird in 50—60 ccm heißem Wasser gelöst, filtriert, 2 Tropfen 1% Natriumbisulfatlösung zugegeben und mit 50% Schwefelsäure bis 3 Tropfen über den Umschlag mit Methyloorange versetzt. Man kocht einige Minuten, gibt 3 ccm Bromwasser hinzu und kocht weiter, bis die Lösung farblos ist. Zur Entfernung der letzten Spuren Brom setzt man 6 Tropfen 90% Phenol zu. Dann fügt man Jodkalium zu und titriert mit *n*/100 Natriumthiosulfatlösung. Durch die Hydrolyse gehen etwa 15% des Thyroxins verloren, wie durch Zusatz einer bestimmten Menge ermittelt wurde.

Für die Bestimmung des Gesamtjodes der Schilddrüse sind verschiedene Methoden beschrieben worden.

Biologische Bestimmungsmethoden. Ausführliche Beschreibung: J. ABELIN in ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, Seite 285.

Es gibt eine große Anzahl von Methoden zum Nachweis von Schilddrüsenbestandteilen, von denen aber nicht alle als streng spezifisch zu bezeichnen sind. Dies gilt insbesondere für die verschiedenen Stoffwechsellmethoden.

GUDERNATSCH hat im Jahre 1912 beobachtet, daß bei Verfütterung von Schilddrüse an Froschlarven eine beschleunigte Metamorphose nebst Wachstumsstillstand eintritt. Es hat sich dann gezeigt, daß diese sehr empfindliche Reaktion charakteristisch für Schilddrüsensubstanz ist. Zu den Versuchen eignen sich Larven von *Rana esculenta*, *Rana temporaria* und *Bufo vulgaris*. Man verwendet Larven vom gleichen Laich, gleicher Größe und Entwicklungsstufe. Die Tiere (10—20 Stück) werden in einem Becherglas mit Wasser von Zimmertemperatur gehalten. Als Futter kann rohes Fleisch oder Fischfutter verwendet werden. Von der zu untersuchenden Schilddrüsensubstanz setzt man möglichst wenig zu. Gute Schilddrüsenpräparate wirken noch in einer Verdünnung von 1 : 1 Million. Thyroxin in Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 100 Millionen.

Die wichtigsten Abweichungen vom normalen Verlauf der Metamorphose sind folgende: 1. Der Schwanz wird sehr rasch abgebaut. Diese Schwanzreduktion tritt häufig noch vor dem Durchbruch der Vorderbeine ein, während bei normaler Metamorphose zuerst die Vorderbeine erscheinen und erst dann die Schwanzresorption beginnt. Diese verläuft normalerweise ziemlich langsam. 2. Die Ausbildung und Differenzierung der Vorderbeine ist unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung mangelhaft. Es bilden sich meistens nur Stummel aus. 3. Sehr stark ist auch die dyspnoische Atmung, die meistens als eines der ersten Symptome auftritt. 4. Typische Veränderungen treten auch am Kopf der Larve, oft noch vor Durchbruch der Vorderbeine auf. Breiter Froschmund, an Stelle von kleinen Lippen treten Ober- und Unterkiefer auf. Diese typischen Merkmale lassen die Schilddrüsenwirkung leicht erkennen. Genauere Beschreibung siehe ROMEIS, ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 A, S. 491.

Sehr gut eignet sich auch der Axolotl zur Bestimmung von Schilddrüsensubstanz. Die Metamorphose verläuft langsamer und ist sicherer auszuwerten. (Siehe ABELIN, Seite 309).

Darstellung nach HARRINGTON. Die getrockneten Schilddrüsen werden mit 10% Bariumhydroxydlösung 6 Stunden gekocht. Nach Filtration wird der Rückstand mit 2% Natronlauge aufgeköcht, die siedende Lösung mit einem geringen Überschuß von Natriumsulfat versetzt und filtriert. Die vereinigten Filtrate werden schwach angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und gewaschen. Man löst in wenig Wasser unter Zusatz von Ammoniak, versetzt mit festem Bariumhydroxyd, verjagt das Ammoniak und erhitzt nochmals 18 Stunden auf 100°. Der Niederschlag wird heiß abgesaugt, gewaschen, in 250 ccm 1% Natronlauge suspendiert und mit einem geringen Überschuß von Natriumsulfat versetzt. Nach dem Abtrennen des Bariumsulfats wird mit Schwefelsäure angesäuert, der entstandene Niederschlag in Natronlauge gelöst und mit Alkohol versetzt. Aus dem Filtrat scheidet sich auf Zusatz von Essigsäure das Thyroxin in krystallisierter Form ab. Ausbeute 0,125% vom Trockengewicht der Schilddrüse.

b) Jodhaltige Eiweißkörper.

Schon vor der Isolierung des Thyroxins sind verschiedene aktive *jodhaltige Eiweißkörper* aus der Schilddrüse isoliert worden, denen unzweifelhaft eine große physiologische Bedeutung zukommt.

BAUMANN gelangte durch Säurehydrolyse zu einer Substanz mit wechselndem Jodgehalt (3,5—10%), die er als *Jodothyrin* bezeichnete (das Präparat gleichen Namens der I. G. Farbenindustrie enthält 0,3% Jod).

OSWALD erblickte das der Schilddrüse spezifische Inkret in einem Eiweißkörper, dem *Jodthyreoglobulin*, mit etwa 1% Jod, das er aus den mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Schilddrüsenextrakten durch Halbsättigung mit Ammonsulfat zur Abscheidung brachte und durch Dialyse reinigte.

Neuerdings wird unter der Bezeichnung *Elithyran* von der I. G. Farbenindustrie ein jodhaltiges Eiweißpräparat in den Handel gebracht, das sich durch besondere Aktivität auszeichnet.

c) Hormon der Nebenschilddrüse. Epithelkörperchenhormon.

(Parathormon, Parathyrin, Parathyroxin, Parathyroidin, Paroidin.)

Neueste eingehende Beschreibung siehe THOMSON und COLLIP 1932.

Geschichtliche Bemerkungen. Im Jahre 1891 fand GLEY, daß die Exstirpation der Nebenschilddrüse in wenigen Tagen bei Tieren unter Tetanuserscheinungen zum Tode führt. Man erkannte bald, daß das Hormon der Nebenschilddrüse regulierend in den Calcium- und Phosphorstoffwechsel eingreift. In neuerer Zeit sind insbesondere durch die Arbeiten von COLLIP, SELYE und TWEEDY wichtige Erkenntnisse auf diesem Gebiete gewonnen worden.

Eigenschaften. Das Parathormon ist ein hochmolekularer Eiweißkörper und ähnelt in seinen Eigenschaften dem Insulin. Es enthält ungefähr 15,5% Stickstoff, Spuren von Schwefel und Phosphor. Es ist ein amorphes Pulver, löslich in Wasser und 80% Alkohol, unlöslich in Äther, Aceton und Pyridin. Es gibt die verschiedenen Eiweißreaktionen. Bei halbstündigem Erhitzen mit 10% Salzsäure oder 5% Natronlauge geht die Aktivität verloren. Ebenso wird es durch Pepsin und Trypsin inaktiviert.

Ähnlich wie Insulin wird das Nebenschilddrüsenhormon durch Formaldehyd inaktiviert und kann durch Kochen mit sehr verdünnter Säure teilweise wieder aktiviert werden. Beim Stehenlassen (24 Stunden) mit 0,75 n-alkoholischer Salzsäure wird es irreversibel inaktiviert; nach dem Behandeln mit methylalkoholischer Salzsäure kann dagegen durch Einwirkung von 0,08 n-NaOH bei 0° die Wirksamkeit teilweise wieder hergestellt werden. Möglicherweise bilden sich bei der Einwirkung der alkoholischen Salzsäure Ester. Bei der Aminostickstoffbestimmung nach VAN SLYKE werden 6% des Gesamtstickstoffes als Aminostickstoff abgespalten. Die bei der Einwirkung von salpetriger Säure beobachtete Inaktivierung beruht nicht nur auf der Abspaltung freier Aminogruppen, sondern vielleicht auch auf einer Nitrosierung. Dafür spricht die gelbe Farbe des Reaktionsproduktes.

Das Hormon dialysiert nicht durch Kollodiummembranen. Es wird durch Pikrinsäure, Pikrolonsäure und Trichloressigsäure gefällt. Aus saurer Lösung wird das Hormon an Permutit leicht adsorbiert. Durch gesättigte Kochsalzlösung, 90% Phenol, 50% wässriges Pyridin oder 5% Ammoniumchloridlösung

kann es daraus nicht eluiert werden, wohl aber durch 5% Ammoniak bei 0—2°. Durch die Adsorption an Permutit konnte bis jetzt keine Anreicherung erreicht werden.

Biologische Bestimmungsmethode (nach COLLIP und CLARK). Die biologische Prüfung der Hormonlösungen geschieht durch Injektion an normalen Hunden und Bestimmung des Calciumgehaltes des Blutserums nach 12 Stunden. Je nachdem, ob die Lösungen auf einmal oder in mehreren Dosen injiziert werden, ergeben sich sehr verschiedene Werte. Näheres siehe Original.

Darstellung nach Collip. Man extrahiert die frischen oder gefrorenen Nebenschilddrüsen 30—60 Minuten mit 5% Salzsäure auf dem Wasserbad. Der Extrakt wird mit verdünnter Natronlauge auf $p_H = 8-9$ gebracht, dann auf $p_H = 5,5$ gebracht und filtriert. Der Niederschlag wird nochmals in Natronlauge gelöst und mit Säure ausgefällt. Die vereinigten Filtrate werden mit Kochsalz gesättigt, der entstandene Niederschlag filtriert, in verdünnter Natronlauge gelöst und bei $p_H = 4,8$ gefällt. Die isoelektrische Fällung wird mehrere Male wiederholt.

Eine weitere Reinigung erzielt man nach TWEEDY und SMULLEN durch fraktionierte Fällung aus Phenol. Eine 20%ige Lösung des Hormons in 90% Phenol wird mit Alkohol bis zu einer Konzentration von 75% versetzt, wobei unwirksame Proteine ausfallen. Durch Zugabe des gleichen Volumens Äther zum Filtrat erhält man einen sehr wirksamen Niederschlag, der nur 50% des Gewichtes des angewandten Stoffes besitzt, aber dessen gesamte aktive Substanz enthält. Das Präparat ist mehrere Monate unverändert haltbar.

C. Hypophyse.

a) Vorderlappen.

Geschichtliche Bemerkungen. Die Erforschung der Hypophysenvorderlappenhormone hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Durch die Arbeiten von ZONDEK, EVANS, LOEB, ARON u. a. ist gezeigt worden, daß im Vorderlappen mindestens 4—5 verschiedene Hormone enthalten sind. Es sind dies die beiden übergeordneten Sexualhormone Prolan A und Prolan B, das Wachstumshormon von EVANS, das thyreotrope Hormon und wahrscheinlich noch ein Stoffwechsellhormon.

Prolane (Gonadotropes Hormon, Hypophysexhormon, ρ -Faktoren).

Vorkommen. Beim Rind findet sich Prolan nur im Vorderlappen und Zwischenlappen der Hypophyse. Im Hinterlappen nicht nachweisbar. Beim Menschen findet sich Prolan auch in den Teilen des Hinterlappens, die dem Vorderlappen benachbart sind. Es gelangt vielleicht durch Diffusion dorthin. Im Gehirn findet sich kein Prolan. Schon in den ersten Tagen der Schwangerschaft tritt Prolanausscheidung durch den Harn ein. Das aus dem Schwangerenharn erhaltene Prolan ist keine einheitliche Substanz. Es besteht aus 2 Teilen, dem *Prolan A oder Follikelreifungshormon* und dem *Prolan B oder Luteinisierungshormon*. Prolan A findet sich außer im Schwangerenharn noch im Harn nach Kastration und im Klimakterium. In 82% der untersuchten Fälle fand sich Prolan bei Tumorkranken. ZONDEK (2) hat auf dieser Beobachtung fußend ein diagnostisches Verfahren zur Erkennung von malignen Tumoren ausgearbeitet. Prolan findet sich in der Frauenmilch auch außerhalb der Schwangerschaft. Nach EVANS, MEYER und SIMPSON ist das aus Harn isolierte Prolan

mit dem Vorderlappensexualhormon nicht-identisch. Neuerdings haben EVANS, SIMPSON und AUSTIN die Extraktion eines Stoffes aus Hypophysenvorderlappen beschrieben, der bei Zusatz zu Prolan die gonadotrope Wirkung des Prolans steigert.

Eigenschaften des Hormongemisches. Löslich in Wasser, unlöslich in organischen Lösungsmitteln.

Beim Behandeln mit Mineralsäuren oder Ätzalkalien sowie durch Kochen geht die Aktivität verloren. Schon beim Erwärmen auf 60° nimmt die Wirksamkeit ziemlich rasch ab. Beim Behandeln mit $n/30$ NaOH oder HCl bei 40° werden innerhalb 15 Minuten 50% des Hormons zerstört. Formaldehyd wirkt nicht schädigend, während salpetrige Säure und Benzoylchlorid inaktivieren. H_2O_2 setzt in Gegenwart von Eisensalzen die Wirksamkeit stark herab.

FISCHER und ERTEL beschreiben die Eigenschaften ausführlich. Die nachfolgenden Reaktionen wurden mit 10 mg Substanz in 0,2 ccm Wasser ausgeführt. *Farbreaktionen:* Beim Erwärmen mit starker Lauge tritt Braunfärbung auf. Mit 5 n-HCl in der Kälte Rosafärbung, beim Erwärmen Rot- und dann Dunkel-färbung. Biuretreaktion positiv, Ninhydrinreaktion tief violett. Mit neutralem Quecksilbernitrit nach MILLON schwach ziegelroter Niederschlag. Mit PAULYS Reagens entsteht eine intensive gelbrote Färbung. Reaktion nach SAKAGUCHI (Arginin) sehr stark positiv. Nach KOSSEL auf Adenin, nach FOLIN auf Harnsäure, mit p-Dimethyl-amidobenzaldehyd nach EHRlich negativ. Konzentrierte Salpetersäure löst in der Kälte mit gelber Farbe, beim Erwärmen Gasentwicklung, die eingedampfte Lösung wird mit Lauge orangerot. Phloroglucin- und Orcinprobe negativ. Reaktion nach MOLISCH sehr stark positiv, mit rein violetter Farbe. TROMMERSche Probe positiv, wenn die Lösung vorher mit konzentrierter Salzsäure kurz aufgekocht oder zwei Stunden mit 2 n-HCl erwärmt wurde.

Die Substanz besitzt nach FISCHER und ERTEL wechselnden Zuckergehalt, während nach ZONDEK die Proben auf Kohlehydrate und auch die PAULYSche Reaktion negativ ausfallen.

Durch Ammoniumsulfat entsteht erst bei voller Sättigung schwache Trübung. Trichloressigsäure, Salicylsulfosäure, Pikrinsäure, Ferrocyanalium und Ammonmolybdat geben keine Fällung. Flaviansäure gibt leichte Trübung. Mit Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure entstehen in mineralaurer Lösung Fällungen. Mit Tannin nach Zugabe von Essigsäure flockige Fällung. Mit Kupferacetat und Silbernitrat keine Fällung. Ammoniakalische Silberlösung wird in der Wärme reduziert. Sublimat fällt nicht, wohl aber Mercuronitrat quantitativ. Der weiße Niederschlag ist in verdünnter Salpetersäure löslich. Mercuriacetat fällt aus schwach essigsaurer Lösung, Überschuß an Essigsäure löst wieder, ebenso verhält sich Uranylacetat. Bleiacetat fällt nur auf Zugabe von Ammoniak. Kolloides Eisenhydroxyd schlägt die wirksame Substanz vollständig nieder, ohne daß eine Elution bisher möglich war.

Von proteolytischen Enzymen werden die Prolane nur durch aktiviertes Trypsin rasch zerstört. Polypeptidasen und Protamine spaltende Enzyme wirken nicht ein. Auch Pepsin bei $p_H = 3-4$ inaktiviert nicht.

Dialysiert rascher als viele andere Harnbestandteile. Es läßt sich durch Adsorption an Kohle oder Kieselgur und nachfolgende Elution leicht reinigen. Die Hormonlösungen zeigen eine Absorptionsbande bei 265—267 $m\mu$.

Die größte Ähnlichkeit zeigen die Hormonpräparate nach FISCHER und ERTEL mit dem Harnmucoïd von MÖRNER.

Darstellung von Vorderlappenhormon aus Schwangerenharn nach ZONDEK und ASCHHEIM. Man säuert den Harn mit Essigsäure schwach an, filtriert und engt bei 40° auf etwa die Hälfte ein. Das Filtrat wird zur Entfernung des weiblichen Sexualhormons mit Äther ausgeschüttelt und der ätherunlösliche Anteil der Dialyse unterworfen. Das Hormon dialysiert schneller als die meisten anderen Harnbestandteile. Die Dialyse wird unterbrochen, sobald der Harnfarbstoff durch die Membran durchzutreten beginnt. Man verdampft dann die Dialysierflüssigkeit bei niedriger Temperatur zur Trockene und zieht den Rückstand nochmals mit Äther aus. Das so gewonnene Präparat bildet ein weißgelbes, amorphes Pulver, das in Wasser klar löslich ist. Die wässrige Lösung ist eiweißfrei und gibt mit Sulfosalicylsäure keine Fällung.

Nach ZONDEK, SCHEIBLER und KRABBE kann man durch Fällungen mit Alkohol und Phosphormolybdänsäure sowie durch Dialyse eine weitgehende Trennung des Prolans von unwirksamen Bestandteilen erzielen. Man erhält nach dieser Methode — bei fast quantitativer Ausbeute — Präparate mit einer Wirksamkeit von 1 Million Ratteneinheiten pro Gramm.

Andere Verfahren beruhen auf der leichten Adsorbierbarkeit der Hormone an Kohle, Kaolin usw. Nach FISCHER und ERTEL läßt sich eine weitere Reinigung der phosphathaltigen Trockenpulver dadurch erzielen, daß man bei schwach alkalischer Reaktion mit Bariumacetat färbende Beimengungen entfernt. Eine weitere Reinigung gelingt durch Adsorption an Kaolin oder Bolus alba und nachfolgender Elution mit sekundärem Ammonphosphat.

Trennung von Prolan A und B. Zur Trennung der beiden Sexualhormone des Vorderlappens hat LÉPINE folgendes Verfahren angegeben. Man schüttelt den teilweise enteweißten Extrakt des Vorderlappens bei $p_H = 7-8$ mit dem gleichen Volumen Olivenöl tüchtig durch, zentrifugiert kurze Zeit und trennt die ölige, noch emulgierte Phase von der wässrigen Schicht. Prolan A ist in der öligen, Prolan B in der wässrigen Schicht.

Prolan A geht durch ein Berkefeldfilter V oder durch eine Chamberlandkerze L 3 leichter hindurch als Prolan B. Eine Trennungsmethode, die auf verschiedener Wasserlöslichkeit und verschiedener Beständigkeit gegen Alkali beruht, ist von FEVOLD, HISAW und LEONARD angegeben worden. Diese Trennungsmethoden sind nicht ohne weiteres zuverlässig.

Nach ZONDEK (2) gelingt manchmal eine Trennung von Prolan A und B durch verschiedene Fällungsoperationen, die Resultate sind aber nicht gleichmäßig.

Zur *Reindarstellung von Prolan A* geht man deshalb am besten von Harn aus, der nur A aber kein B enthält. Der normale Harn von Männern und Frauen enthält weniger als 110 Mäuseeinheiten Prolan A im Liter. Dagegen scheiden Frauen mit Genitalcarcinom oder kastrierte Männer und Frauen, sowie Frauen nach dem Klimakterium im Harn reichlich Prolan A aus, das nur selten von geringen Mengen B begleitet ist.

Der Harn wird mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt, filtriert, mit dem fünffachen Volumen 96% Alkohol versetzt und kurze Zeit geschüttelt. Es tritt meist sofort ein mehr oder minder feiner, weißlich gelber

Niederschlag auf, der das Hormon enthält. Durch Behandeln mit Äther, Umfällen mit Alkohol usw. ist eine weitgehende Reinigung möglich.

Eigenschaften von Prolan A. Prolan A ist ebenso wie B durch Alkohol aus seiner wässrigen Lösung fällbar. Deswegen ist eine Trennung beim Schwangerenharn durch Alkohol nicht möglich. Unlöslich in Äther und Chloroform. Es wird bei 70° zerstört, desgleichen durch starke Säuren und Alkalien. Dialysiert rasch, leicht adsorbierbar.

Prolan A und Prolan B stehen sich chemisch wahrscheinlich sehr nahe.

Biologische Auswertung von Prolan. Der Nachweis der Hypophysenvorderlappenhormone geschieht nach dem ZONDEK-ASCHEHEIM-Test. Nach Zufuhr von Vorderlappen werden am infantilen Sexualapparat einer Maus 3 morphologisch genau charakterisierte und makroskopisch leicht erkennbare Reaktionen ausgelöst:

HVR I: Follikelreifung, Ovulation, Brunst (Vergrößerung des Uterus, Sekretfüllung, Aufbau der Scheide, Schollenstadium-ALLEN-test).

HVR II: Massenblutungen in erweiterte Follikel (Blutpunkte).

HVR III: Luteinisierung, echte Corpora lutea und Corpora lutea atretica.

Als eine *Mäuseeinheit* wird diejenige Menge Hypophysenvorderlappenhormon bezeichnet, die imstande ist, bei der infantilen, 6—8 g schweren weißen Maus auf 6 Portionen verteilt 100 Stunden nach Beginn der Hormonzufuhr die oben genannten Reaktionen auszulösen. Eine *Ratteneinheit* entspricht etwa 4 bis 5 Mäuseeinheiten.

Durch den Nachweis von Prolan A läßt sich das Aufhören der Sexualfunktion feststellen, ebenso ist diese Methode zur Erkennung maligner Tumoren von Bedeutung. Zur Bestimmung von Prolan A im Harn verfährt man folgendermaßen: 60 ccm Frühurin werden, falls der Harn alkalisch reagiert, mit Essigsäure bis zur schwach lackmussauren Reaktion angesäuert und durch ein großes Filter filtriert. Man gibt 300 ccm 96%igen Alkohol hinzu, schüttelt kurz um und läßt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man zentrifugiert und sammelt den Bodensatz. Dieser wird nochmals zentrifugiert und nach dem Abgießen des Alkohols mit 30 ccm Äther (pro narcosi) 5 Minuten geschüttelt, zentrifugiert und der Äther abgegossen. Der Rückstand wird in 12 ccm Wasser aufgenommen, 10 Minuten geschüttelt und wieder zentrifugiert. Die Hormonlösung wird abgegossen. Im Laufe des nächsten Tages wird die Lösung durch Nachfällung häufig trübe. Dies ist für den Laboratoriumsversuch ohne Bedeutung, die Lösung kann so verwandt werden.

Das Hormon wird an der 6—8 g schweren, 3—4 Wochen alten infantilen Maus ausgewertet. Die Hormonlösung wird auf 6 Portionen verteilt und im Verlauf von 48 Stunden zu je 0,3 ccm injiziert. Jede Auswertung soll an 6, besser an 8 infantilen Tieren ausgeführt werden, weil die individuelle Reaktionsempfindlichkeit schwankt. Vom dritten Tage an wird der Scheidenabstrich morgens und abends kontrolliert. Nach 100 Stunden werden die Tiere getötet. Es genügt die Feststellung von *einem* Blutpunkt *oder* einem Corpus luteum atreticum zur Feststellung der beiden Prolane. Kann man makroskopisch die Blutpunkte und die Corpora lutea nicht mit Sicherheit als solche erkennen, so wird folgendermaßen verfahren: Man schneidet das Ovarium heraus, indem man mit der Pinzette das oberste Ende des Uterushornes erfaßt. Das Ovarium wird

mit Leitungswasser abgespült und etwa 15 Sekunden in Wasser liegen gelassen. Man legt es dann auf einen Objektträger in 5 Tropfen Glycerin. Nach 5 bis 10 Minuten ist das Ovarialgewebe völlig abgeblaßt, während die Blutpunkte als scharf umgrenzte, braunschwarze Gebilde so deutlich hervortreten, daß ein Zweifel nicht möglich ist. Durch mikroskopische Betrachtung kann man den Befund noch sicherstellen. In ähnlicher Weise verfährt man zur Feststellung der Corpora lutea. Man preßt mit einem zweiten Objektträger das Ovarium stark zusammen, wobei sich die Corpora lutea im mikroskopischen Bild als graue Flecken zu erkennen geben (ZONDEK 1931).

Prolan B erzeugt beim infantilen Tier keine Fröhreife, die Ovarien nehmen auch nicht an Größe zu und gleichen ganz denen unbehandelter Tiere. Wenn aber der Behandlung mit Prolan B eine solche mit Prolan A vorausgeht, so daß den Tieren 2 Tage lang A und dann 2 Tage lang B injiziert wird, so erfolgt starke Bildung von Corpus luteum und Blutpunkten. Die Blutpunkte entstammen also wahrscheinlich der Einwirkung von Prolan B.

Über die Technik der *beschleunigten Schwangerschaftsreaktion*, die auf dem Nachweis von Prolan A und B im Harn beruht, siehe ZONDEK (4).

Wachstumshormon des Vorderlappens (Phyon).

Eigenschaften. Über die chemischen Eigenschaften dieses von EVANS näher beschriebenen Hormons ist wenig bekannt. Es ist löslich in Wasser, durch Zusatz von 50% Alkohol zur wässrigen Lösung wird es ausgefällt. Es ist kochempfindlich und dialysiert im Gegensatz zu Prolan nicht.

Nach WEHEFRITZ und GIERHAKE wird dieses Hormon aus Schwangerenharn frei von Prolan gewonnen, wenn man an Kaolin adsorbiert. Schüttelt man die vorbehandelten Harne mit Kaolin, so werden zuerst die Follikelhormone, dann Prolan adsorbiert, während das Wachstumshormon in Lösung bleibt. Dieses kann durch Adsorption an Tierkohle angereichert werden. Die Elution ist bis jetzt noch nicht gelungen. Für die physiologischen Versuche muß infolgedessen mit den Adsorbaten gearbeitet werden.

Biologische Bestimmungsmethode. Zur Gehaltsbestimmung der Hormonlösungen verwendet man nach EVANS und SIMPSON weibliche Ratten im Alter von 5—11 Monaten. Die Tiere werden in Abständen von 5 Tagen gewogen und sollen normalerweise in 20 Tagen nicht mehr als 10 g zunehmen. Am schnellsten wachsen im 20-Tage-Versuch nach Hormonzufuhr kastrierte Weibchen, am langsamsten normale Männchen. Bei langdauernden Versuchen wachsen normale Männchen am stärksten über das gewöhnliche Maß hinaus. Nach Aufhören der Hormonzufuhr fällt das Körpergewicht wieder ab, während das Skelet nicht schrumpft.

Darstellung nach LONG und EVANS. Diese beruht auf einer Extraktion des Vorderlappens mit physiologischer Kochsalzlösung. Nach VAN DYKE und WALLEN-LAWRENCE wird die durch alkalische Extraktion des Vorderlappens hergestellte Lösung auf $p_H = 7,2$ gebracht, mit Natriumsulfat gefällt, dialysiert und durch ein Berkefeldfilter filtriert, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Ein großer Teil der wirksamen Substanz verbleibt in den Niederschlägen.

Thyreotropes Hormon des Vorderlappens.
(Thyreostimulin, ARON; Hormothylin, PAAL).

Eigenschaften. Verschiedene Angaben über die Eigenschaften dieses Hormons widersprechen sich. Nach PAAL ist es kochbeständig, peroral wirksam. Nach JUNKMANN und SCHOELLER ist das Hormon hitzeempfindlich. Bei 60° wird es weitgehend, bei 100° vollständig zerstört. Es ähnelt in seinen Eigenschaften dem Prolan und Hinterlappenhormon. Leicht löslich in Wasser, praktisch unlöslich in Alkohol und Methanol. Das gereinigte Hormon ist in wässrigem Alkohol und Methanol gut löslich, trotzdem liefert die Extraktion der Drüse mit diesen Lösungsmitteln nur schlechte Ausbeuten. Wird durch Kolloide leicht adsorbiert. Die verschiedensten Niederschläge reißen das Hormon mit. Durch Kohle wird es im Gegensatz zu Prolan nicht adsorbiert, dadurch lassen sich die beiden Hormone trennen (?). Kolloidales Eisenhydroxyd adsorbiert bei $p_H = 4-5$ wenig, bei alkalischer Reaktion stark. Bei Enteiweißung geht das Hormon in den Niederschlag. Diese Eiweißfällungen können bei geeigneter Reinigung als Material zur Darstellung des Hormons dienen. Sie bilden ein trockenes, weißes Pulver, sehr leicht löslich in Wasser, löslich in 50—70% Alkohol und Methanol. Das Hormon dialysiert nicht und wird bei der Filtration durch Ultrafilter zurückgehalten. Nach ANSELMINO und HOFFMANN geht das Hormon durch Ultrafilter hindurch. Es ist empfindlich gegen Säuren, etwas weniger gegen Alkalien.

CLOSS gibt den Jodgehalt des Vorderlappens zu 0,08—0,19 mg pro 100 g Trockenpulver an.

Darstellung nach LOESER. Pulverisiertes Acetontrockenpulver der Hypophyse wird mit verdünntem Ammoniak extrahiert. Man fällt unwirksame Begleitstoffe mit Trichloressigsäure aus. Durch Versetzen der Extrakte mit einem großen Überschuß von Aceton wird das Hormon ausgefällt. Eine weitere Reinigung wird durch Behandeln mit Methanol erzielt. Man erhält hochwirksame, in Wasser klar lösliche, farblose Konzentrate.

b) Zwischenlappenhormon, Intermedin.

Geschichtliche Bemerkungen. Die Erforschung des Zwischenlappenhormons ist erst durch die grundlegenden Arbeiten von ZONDEK und KROHN (1, 2) ermöglicht worden, nachdem diese Autoren eine für das Hormon streng spezifische Reaktion in der *Erythrophenreaktion* der Elritze aufgefunden hatten. Die von anderen Forschern angewandte Melanophorenreaktion am Frosch ist nicht so spezifisch, da sie nach ZONDEK auch von Yohimbin und Cantharidin, nach TRENDELENBURG auch von einer Reihe von Basen wie Chinin, Curarin, Cholin usw. gegeben wird.

Vorkommen. Der Hormongehalt ist der Größe der Drüse nicht proportional. So entsprechen 1 g Hypophyse des Rindes 3300 Phoxinuseinheiten (siehe unten), des Menschen 10 000 P.E.

Nach ZONDEK und KROHN enthalten die Hypophysen verschiedener Tiere stark wechselnde Mengen Intermedin:

Hypophyse	Intermedin- gehalt in P.E.	Hypophyse	Intermedin- gehalt in P.E.
Elritze	7	Hammel	2500
Frosch	10	Rind	5000—6000
Hahn	75	Affe (Macacus rhesus)	1000
Kaninchen	200—300	Mensch	4000—7000

Aus den folgenden Angaben ergibt sich, daß im Vorderlappen *absolut* die größte Intermedinmenge vorhanden ist. Vergleicht man aber den Hormongehalt pro Gramm Gewebe, so enthält der Zwischenlappen 28mal so viel wie der Vorderlappen und etwa 7mal so viel wie der Hinterlappen.

Gewebsteil	Durchschnittsgew. des Lappens g	Hormongehalt in P.E.	Hormongehalt pro g Frischgewebe in P.E.
Vorderlappen	1,4	4000	2 857
Zwischenlappen	0,0075	600	80 000
Hinterlappen	0,21	2500	11 904

Das Intermedin wird im Zwischenlappen gebildet und gelangt durch Diffusion in die anderen Teile der Hypophyse. Im Gehirn findet es sich nur an der Wand des 3. Ventrikels, d. h. an jenen Stellen, wo die vegetativen Zonen liegen. Außerhalb des Gehirns ist Intermedin weder in den Organen noch in den Körperflüssigkeiten des gesunden und kranken Organismus nachweisbar. Während die Vorderlappenhormone bei der Schwangerschaft der Frau in besonders verstärktem Maße im Organismus kreisen, ist dies beim Intermedin nicht der Fall. In der Schwangerschaft ist eine erhöhte Intermedinproduktion nicht nachweisbar. Nach JORES ist Melanophorenhormon auch im Blut vorhanden.

Eigenschaften. Intermedin ist kochbeständig. Es ist in Äther, Aceton, Essigester unlöslich, in Benzol und Chloroform zu 5% löslich. Während das Intermedin aus der eiweißhaltigen Stammlösung durch Methyl- und Äthylalkohol nur zu 15—20% extrahiert wird, ist die Löslichkeit des eiweißfreien Präparates wesentlich größer (50%). Die Löslichkeit des Hormons in Alkohol nimmt mit fortschreitender Reinigung zu.

Intermedin wird leicht adsorbiert; durch Kohle sehr stark, ebenso durch Kaolin, nicht ganz vollständig durch Kieselgur, noch weniger durch Eisen- und Aluminiumhydroxyd.

Das Hormon wird durch Schwermetallsalze aus der eiweißhaltigen Stammlösung zu etwa 10% gefällt. Im Filtrat finden sich aber nur noch 10—20%, so daß der Rest zerstört oder besonders stark adsorbiert sein muß. Intermedin ist gegen Säuren sehr empfindlich. 1% HCl zerstört in 24 Stunden etwa 20—25%. Durch Steigerung der Säurekonzentration nimmt die schädigende Wirkung rasch zu, durch 2% HCl werden 80%, durch 4% HCl 90% des Intermedins zerstört. Gegen Alkalien ist Intermedin etwas resistenter. Durch 2% Ammoniak werden in eiweißfreier Lösung etwa 20—25% des Hormons zerstört. Gegenüber proteolytischen Enzymen ist Intermedin sehr empfindlich. Es wird durch Trypsin vollständig, durch Pepsin zu rund 85% zerstört. Hierin besteht ein Unterschied gegenüber Oxytocin und Vasopressin, die auch durch Trypsin zerstört, durch Pepsin aber nicht angegriffen werden.

Intermedin dialysiert langsam.

Biologische Bestimmungsmethode. Eine spezifische Testreaktion für Intermedin ist die Rotfärbung an Brust und Bauch der Elritze, bewirkt durch Expansion der Erythrophoren. Daneben tritt eine Dunkelfärbung unterhalb des Maules auf, die aber nicht spezifisch ist.

Eine *Phoxinuseinheit* (P.E.) ist nach ZONDEK und KROHN diejenige minimalste Hormonmenge, die imstande ist, bei 3 von 5 Elritzen (6,5—7,5 cm lang)

an der Ansatzstelle der Brust- und Bauchflosse eine 4—9 qmm große, und hinter der Afterfläche eine strichförmige, plastisch in die Augen fallende, leuchtend purpurrote Färbung herbeizuführen. Die Reaktion muß nach einer halben Stunde auftreten und kann bis zu 4 Stunden anhalten. Diese absolut spezifische Reaktion zeichnet sich durch große Exaktheit und Schnelligkeit aus.

Darstellung nach ZONDEK und KROHN. Um eine von den Hormonen des Hinterlappens möglichst freie Lösung zu erhalten, benutzt man zur Darstellung der Stammlösung am besten Acetontrockenpulver des Vorderlappens. Man extrahiert mit 0,25% Essigsäure, wobei man auf je 1 g Trockensubstanz 30 ccm Säure verwendet. Durch Behandeln des Trockenpulvers mit Alkohol erhält man Lösungen, die im wesentlichen nur Intermedin enthalten, da dieses ziemlich löslich ist. Geht man von Extrakten der gesamten Drüse aus, so kann man die starke Alkaliempfindlichkeit von Oxytocin und Vasopressin dazu benutzen, um die Lösung davon zu befreien. Durch 1—2% Natronlauge werden die beiden Hormone vollständig zerstört, während Intermedin etwa zur Hälfte erhalten bleibt. Die Anreicherung erfolgt durch Behandeln mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln oder durch Entmischungsverfahren.

c) Hinterlappen.

a) *Oxytocin* (Pitutocin, α -Hypophyamin). b) *Vasopressin* (β -Hypophyamin).

Geschichtliche Bemerkungen. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Hypophysenextrakten wurde zuerst von OLIVER und SCHÄFER (3) beobachtet. Bald darauf stellten HOWELL, sowie SCHÄFER und VINCENT fest, daß die wirksame Substanz im Hinterlappen gebildet wird. In der Folge wurde diese Wirkung der Anwesenheit von Adrenalin zugeschrieben, eine Auffassung, die bald widerlegt werden konnte. Die von FÜHNER erhaltenen Krystallisate stellten, wie GUGGENHEIM zeigte, nicht das gesuchte Hormon dar. Die Ansicht ABELS und Mitarbeiter (1923), daß das Hormon mit Histamin identisch sei, konnte bald widerlegt werden. Durch Anwendung verschiedener Fällungsmethoden gelangten ABEL sowie DUDLEY zu weitgehend gereinigten Lösungen. DUDLEY konnte, wenn auch unter großen Verlusten durch Extraktion mit Butylalkohol eine *Zerlegung des Hinterlappenhormons in zwei wirksame Bestandteile* erzielen. Im Jahre 1828 gelang es KAMM, ALDRICH und Mitarbeitern, die beiden Komponenten weitgehend voneinander zu trennen. Sie erhielten eine auf den *Uterus wirkende Substanz*, das *Oxytocin*, und eine *blutdrucksteigernde Substanz*, das *Vasopressin*. ABEL vertritt auch neuerdings noch die Auffassung, daß es sich nicht um zwei verschiedene Substanzen handelt. Er nimmt an, daß das ursprüngliche Hormon bei der Aufarbeitung in die zwei Komponenten zerfällt.

Vorkommen. Die beiden Hormone werden im Hinterlappen der Hypophyse gebildet, von wo aus sie durch Diffusion in den Zwischenlappen und in sehr geringer Menge auch in den Vorderlappen gelangen. Das Acetontrockenpulver der Hypophyse enthält ungefähr 2000 VOEGTLIN-Einheiten Oxytocin und ungefähr ebensoviel Vasopressin.

Eigenschaften. Die beiden Hormone sind in ihrem physikalischen und chemischen Verhalten einander außerordentlich ähnlich. Sie sind leicht löslich in Wasser. In organischen Lösungsmitteln, wie Butylalkohol und Äther ist Oxytocin leichter löslich als Vasopressin. Auf diesem Verhalten beruhen die Trennungsvorgänge von DUDLEY sowie von KAMM und Mitarbeitern. Die Hormone sind fast unlöslich in Aceton, schwer löslich in Alkohol.

Sie sind schwach basisch, Säuren und Alkalien gegenüber sind sie sehr empfindlich. Die Empfindlichkeit gegenüber Ammoniak ist relativ gering. Beim Behandeln mit 2% Ammoniak werden etwa 20—25% der Wirksamkeit

zerstört, durch 0,5% Natronlauge wird die Aktivität um 50—90% herabgesetzt, durch 1% vollständig zerstört. Entgegen den Angaben von ABEL sowie von DALE und DUDLEY tritt nach ZONDEK und KROHN (2) durch Einwirkung von 0,5% Salzsäure auch nach 24 Stunden keine Abnahme der Wirksamkeit ein. 1% Salzsäure zerstört 25%, 2—4% 75—80% der Wirksamkeit. In schwach saurer Lösung ($p_H = 3$) sind die Hormone kochbeständig, dagegen werden sie in neutraler Lösung durch Kochen rasch zerstört. Von den Fermenten bewirkt Trypsin eine Inaktivierung, während Pepsin und Papain nicht einwirken.

Die Hormone dialysieren sehr langsam, beide gleich rasch, so daß durch Dialyse keine Trennung möglich ist. KAMM hat auf Grund der Dialysiergeschwindigkeit ein Molekulargewicht von ungefähr 600 errechnet.

Die von verschiedenen Forschern angegebenen, teilweise nicht übereinstimmenden Fällungsreaktionen mit Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure u. a. beruhen vielleicht auf der Eigenschaft der Hormone, von Niederschlägen mit großer Oberfläche adsorbiert zu werden.

Quantitative Untersuchungen über die Adsorption des Oxytocins an Kohle haben GULLAND und NEWTON durchgeführt.

Die Hormone sind unempfindlich gegen Luftsauerstoff. Mit Eisenchlorid entsteht keine Färbung. Biuretkation positiv, bei gereinigten Präparaten schwächer als bei unreinen. Mit PAULYs Reagens Rotfärbung.

Bei der Zerstörung der Hormone durch Alkali entsteht eine flüchtige, nach Ammoniak oder Methylamin riechende Base. Durch Formaldehyd sowie durch Jod-Jodkali wird die Wirksamkeit nicht vermindert. Nach SULLIVAN und SMITH geben physiologisch wirksame Hinterlappenextrakte beim Erwärmen mit n-NaOH auf dem siedenden Wasserbade in Gegenwart von Bleiacetat innerhalb 5 Minuten eine Reaktion auf Schwefel. Unwirksame Extrakte sowie Vorderlappenpräparate geben diese Reaktion nicht.

Biologische Bestimmungsmethoden. a) *Uteruserregendes Hormon.* Die Wirksamkeit von Hinterlappenauszügen läßt sich sehr gut am ausgeschnittenen Uterus bestimmen. Besonders geeignet sind die Uterushörner virgineller, junger Meerschweinchen, die nicht brünstig sind, die Uterushörner ausgewachsener Ratten sowie diejenigen junger Schafe. Die Wirksamkeit wird in VOEGTLIN-Einheiten angegeben. Eine Einheit ist die Menge uteruswirksamer Substanz, die in 0,5 mg des VOEGTLIN-Trockenpulvers enthalten ist. Diese Menge hat die Wirksamkeit von 3,5 mg ganz frischer Hinterlappensubstanz. Die Darstellung des VOEGTLIN-Trockenpulvers geschieht folgendermaßen: Die ganz frischen Hinterlappen werden zerkleinert und in reichlich wasserfreies Aceton gebracht. Nach dem Trocknen im Exsiccator wird das Material gepulvert, im Soxleth nochmals mit Aceton extrahiert und getrocknet. 1 g dieses Pulvers entspricht 6,4 g frischer Hinterlappensubstanz und hat die Uteruswirksamkeit von 7 g frischer Hinterlappensubstanz.

b) *Blutdrucksteigerndes Hormon.* Da das Mengenverhältnis der beiden Hinterlappenhormone auffallend konstant ist, kann man — bei Totalextrakten — aus der Menge vorhandener uteruswirksamer Substanz auf die Menge der blutdrucksteigernden schließen. Die Anreicherung des pressorischen Prinzips verfolgt man durch vergleichende Blutdruckmessung mit einem Standardpräparat. Als pressorische Einheit legen KAMM und Mitarbeiter die in 0,5 mg Trockenpulver enthaltene Hormonmenge zugrunde.

Darstellung und Trennung von Oxytocin und Vasopressin nach KAMM, ALDRICH und Mitarbeitern. Das Acetontrockenpulver des Hinterlappens wird mit 0,25 % iger Essigsäure durch kurzes Erhitzen extrahiert. Die Lösung wird rasch abgekühlt und die Extraktion wiederholt. Die vereinigten Filtrate aus 100 g Ausgangsmaterial sollen eine Wirksamkeit von je 100 000 Einheiten beider Hormone enthalten. Das Filtrat wird bei tiefer Temperatur auf 1 Liter eingengt und mit einem Überschuß von festem Ammonsulfat versetzt. Das Hormon findet sich in dem dabei auftretenden Niederschlag. Man extrahiert mehrmals mit kleinen Mengen Eisessig, wobei die Hormone in Lösung gehen. Dieser Extrakt wird mit Äther und Petroläther versetzt, wodurch die aktiven Substanzen vollständig ausgefällt werden. Aus 100 g Trockenpulver erhält man auf diese Weise 5—10 g aktive Substanz, die 80—90% der ursprünglich vorhandenen Aktivität besitzt. Das Präparat ist 5—9mal wirksamer als das Ausgangsmaterial.

Eine teilweise *Trennung* der beiden Hormone geschieht zunächst durch fraktionierte Fällung aus Eisessig mit Äther. Dabei wird das Vasopressin vollständig ausgefällt, während jeweils ein Teil des Oxytocins in der ätherischen Lösung verbleibt. Durch mehrmalige Wiederholung dieser Umfällung gelingt es, das Vasopressin weitgehend zu reinigen. Präparate die pro Milligramm 123 Einheiten besitzen, enthalten noch etwa 10% Oxytocin. Zur Reinigung des Oxytocins verdampft man entweder die Eisessig-Ätherlösung zur Trockene oder fällt mit Petroläther aus. Man nimmt mit alkoholischer Weinsäurelösung auf, wobei Ammoniumtartrat ungelöst zurückbleibt. Das Tartrat des Oxytocins fällt aus der alkoholischen Lösung durch Zusatz von Äther. Man erhält auf diese Weise Präparate, die eine Aktivität von 300—400 Einheiten pro Milligramm besitzen. Sie enthalten noch ungefähr 12—16 Einheiten Vasopressin pro Milligramm. Das pressorische Prinzip wurde 80mal so wirksam als das internationale Standardpräparat, das uteruserregende 150mal so wirksam erhalten.

D. Ovarium.

Follikelhormon. Oestron, 3-Oxy-17-keto-1,3,5-oestratrien.

Folliculin (ZONDEK), Oestrin (PARKES), Theelin (DOISY), Menformon (LAQUEUR), Progynon (BUTENANDT), Feminin (FELLNER), Hogival, Thelykinin (LÖWE).

Geschichtliche Bemerkungen. Die Erforschung der brunsterregenden Stoffe des Ovariums, deren Wirkung schon zu Ende des vorigen Jahrhunderts bekannt war, führte erst zu einem Fortschritt, als eine spezifische Testreaktion gefunden worden war. STOCKARD und PAPANICOLAOU, LONG und EVANS und besonders ALLEN und DOISY verdanken wir die Oestrusreaktion. Dank der Anwendung des ALLEN-DOISY-Testes gelangten DOISY sowie BUTENANDT (1) und auch DINGEMANSE zu krystallisierten Hormonpräparaten. Schon früher war durch ZONDEK und ASCHHEIM der Schwangerenharn später von B. ZONDEK auch der Harn trächtiger Stuten als gutes Ausgangsmaterial zur Darstellung des Hormons erkannt worden. Die Konstitutionsaufklärung des Hormons steht in engstem Zusammenhang mit den neuesten Ergebnissen der Sterinforschung. Bezüglich der Nomenklatur siehe ADAM, DANIELLI, DOUGDS, KING u. a.

Konstitution. Es sind bisher 7 wirksame verschiedene Hormonkrystallisate hergestellt worden, die einander in chemischer Beziehung sehr nahe stehen. Sie unterscheiden sich hauptsächlich durch den Grad ihrer physiologischen Wirksamkeit, sowie durch ihre physikalischen Eigenschaften. Eine Übersicht gibt die nachstehende Tabelle:

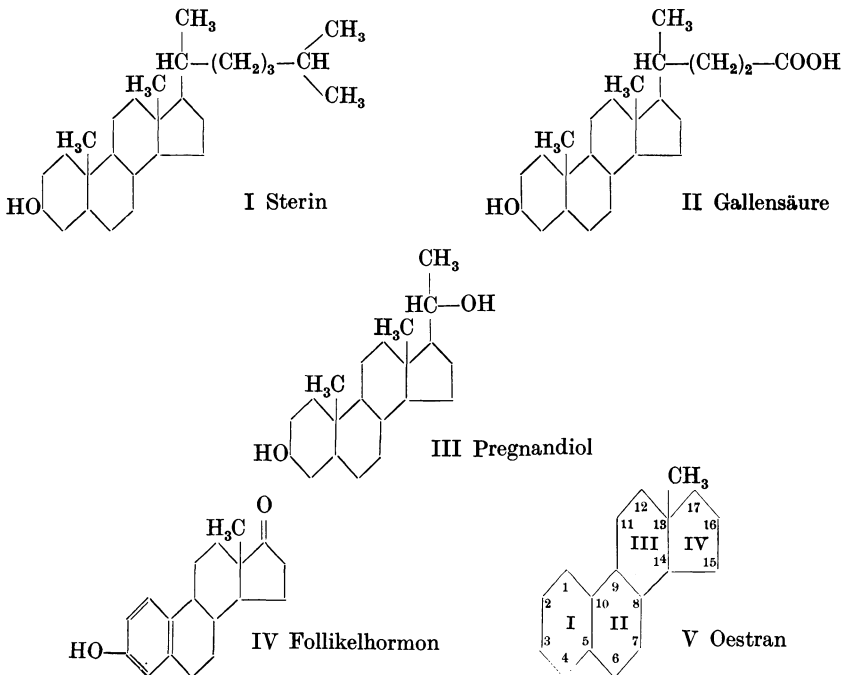
Übersicht über die krystallisierten Follikelhormone (nach BUTENANDT).

Substanz	Formel	Schmp. Grad	Opt. Drehung	Physiol. Wirksamkeit M. E. pro Gramm
α -Follikelhormon . . .	$C_{18}H_{22}O_2$	255	$[\alpha]_D = +156^0$	8 000 000
β -Follikelhormon . . .	$C_{18}H_{22}O_2$	257	$[\alpha]_D = +166^0$	1—2 000 000
δ -Follikelhormon . . .	$C_{18}H_{22}O_2$	208	$[\alpha]_D = +46^0$	4—5 000 000
Follikelhormonhydrat .	$C_{18}H_{24}O_3$	280	$[\alpha]_D = +30^0$	75 000
Equilin	$C_{18}H_{20}O_2$	238—240	$[\alpha]_D = +308^0$	etwa 1 500 000
Hippulin	$C_{18}H_{20}O_2$	233	$[\alpha]_D = +128^0$	etwa 1 500 000
Equilenin	$C_{18}H_{18}O_2$	258—259	$[\alpha]_D = +87^0$	4—700 000

Die oben angeführten Hormone besitzen alle, mit Ausnahme des Follikelhormonhydrates, eine phenolische Hydroxylgruppe und eine Ketogruppe. Sie enthalten 3 Doppelbindungen (aromatischer Ring), die nur schwer hydrierbar sind. Equilin, Hippulin und Equilenin haben wahrscheinlich noch mehr Doppelbindungen. Auf Grund der Zahl der Doppelbindungen und der Bruttoformel ergibt sich, daß diesen Hormonen ein System von 4 Ringen zugrunde liegt. Es bestehen nahe Beziehungen zwischen diesen Hormonen und den Gallensäuren bzw. Sterinen.

Der den Hormonen zugrunde liegende gesättigte Kohlenwasserstoff Oestran dürfte die Konstitution V besitzen. Die Carbonylgruppe steht in einem der 3 gesättigten Ringe. Das Hydroxyl, das phenolische Eigenschaften besitzt, findet sich im aromatischen Ring, und zwar sehr wahrscheinlich an derselben Stelle wie die Hydroxylgruppe im Cholesterin.

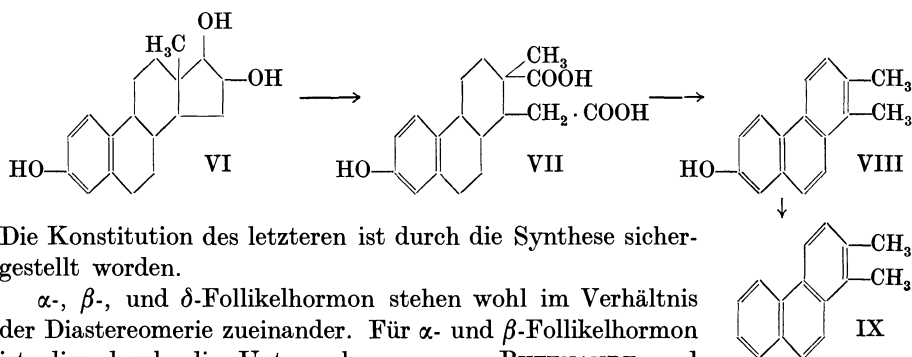
Neuere Arbeiten auf dem Steringebiet lassen eine sehr nahe Verwandtschaft des Follikelhormons mit dieser Stoffklasse und den Gallensäuren erkennen.



Formel I gilt als der beste Ausdruck für die Konstitution eines Sterins, Formel II als der bestbegründete für die Konstitution einer Gallensäure.

Es liegt die Annahme sehr nahe, daß der bekannte und gut begründete Abbau der Sterine in der Seitenkette, welcher über die Gallensäuren zum Pregnandiol III führt, in dem ein wichtiger Begleitstoff des Follikelhormons IV im Schwangerenarn vorliegt und dessen nahe Beziehungen zum Follikelhormon schon früher von BUTENANDT (3) vermutet worden waren, zum Follikelhormon weitergeht.

Der Nachweis, daß im Follikelhormon sowie in den Gallensäuren drei Ringe in Form eines teilweise hydrierten Phenanthrengerüstes vorliegen, ist neuerdings von BUTENANDT, WEIDLICH und THOMPSON erbracht worden. Bei der Kalischmelze des Follikelhormonhydrats (VI) entsteht nach MARRIAN und DOISY eine Phenol-dicarbonsäure (VII). Diese liefert bei der Dehydrierung mit Selen in sehr glatter Reaktion ein Dimethylphenanthrol (VIII), aus welchem durch Reduktion mit Zinkstaub 1.2-Dimethylphenanthren (IX) entsteht.



Die Konstitution des letzteren ist durch die Synthese sichergestellt worden.

α -, β -, und δ -Follikelhormon stehen wohl im Verhältnis der Diastereomerie zueinander. Für α - und β -Follikelhormon ist dies durch die Untersuchungen von BUTENANDT und HILDEBRANDT wahrscheinlich gemacht worden, die aus Follikelhormonhydrat durch Wasserabspaltung sowohl α - als auch β -Follikelhormon dargestellt haben.

Vorkommen. Follikelhormon findet sich im Ovarium und in der Placenta der Säugetiere, aber auch im Genitalapparat fast aller anderen Tiere. Nach dem Follikelsprung findet es sich auch im Corpus luteum des Menschen, während es im tierischen nicht oder nur in sehr geringen Mengen nachweisbar ist. Das im Ovarium produzierte Follikelhormon ist im Blute in einer Konzentration bis etwa 30 M.E. (siehe unten) nachweisbar. Die Hormonkonzentration ist im Intermenstruum am höchsten, um mit Beginn der Menstruation stark abzufallen. Im Menstrualblut findet man 7mal so viel Hormon wie im Gesamtblut. Es findet sich auch in der Galle. Das Follikelhormon hat man auch im Pflanzenreich nachgewiesen. Die Darstellung des α -Follikelhormons in reinem Zustand ist jedoch erst in neuester Zeit BUTENANDT und JACOBI aus Palmkernpreßrückständen gelungen. Oestruserregende Stoffe sind in Blüten, Kartoffeln, Rüben, Weidenkätzchen, Zuckerrübensamen, Petersilienwurzeln, Kirschen usw. aufgefunden worden (LOEWE, LANGE und SPOHR, DOHRN, FAURE, POLL und BLOTEVOGEL). Selbst in einzelligen Lebewesen (BAUER und SCHWERDTFEGER, GLIMM und WADEHN sowie in Bakterienkulturen (SILBERSTEIN, MOLNAR und ENGEL) ist das Hormon nachgewiesen worden. ASCHHEIM und HOHLWEG haben

auch in Bitumen, Teer, Asphalt, Braunkohle und Torf brunsterregende Stoffe nachgewiesen. Ob es sich tatsächlich um Follikelhormon handelt, ist nicht erwiesen, möglicherweise handelt es sich um die Wirkung von Stoffen, wie sie von COOK, DODDS und HEWETT dargestellt worden sind.

Nach PARKES und BRAMBELL wird Follikelhormon auch noch nach Zerstörung des Ovariums durch Röntgenstrahlen in der Placenta produziert.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Follikelhormons spielen die pflanzlichen Produkte wegen der geringen Ausbeuten keine Rolle. Auch die produzierende Drüse selbst ist als Hormonquelle aufgegeben worden. ASCHHEIM und ZONDEK fanden, daß in der Schwangerschaft eine starke Überproduktion an Hormon einsetzt. Der Körper ist bestrebt, sich des in der Schwangerschaft im Übermaß produzierten Hormons durch den Harn zu entledigen. Im Harn findet sich das Hormon bereits in wässriger, eiweißfreier Lösung in Mengen von durchschnittlich 10 000 Einheiten pro Liter. Der Harn schwangerer Frauen hat aber seine Bedeutung als Ausgangsmaterial verloren, nachdem ZONDEK gefunden hatte, daß der Harn trächtiger Stuten sowie der anderer Equiden (Esel, Zebra) 10 bis 100mal mehr Hormon enthält als derjenige schwangerer Frauen. Stutenharn enthält bis zu 1 Million Einheiten pro Liter. Eine einzige Stute scheidet während der Gravidität 250 Millionen Einheiten Follikelhormon aus, so daß man von einem Tier so viel Hormon erhält wie von 1500 schwangeren Frauen. Der von einer Stute während der Trächtigkeit eliminierte Harn genügt, um 30 g reines Follikelhormon darzustellen.

α -Follikelhormon.

α -Follikelhormon krystallisiert entweder in kleinen, spindelförmigen, stark lichtbrechenden, rhombischen Blättchen oder in monoklinen, langen, blumenartig verzweigten Krystallen von perlmutterähnlichem Glanz. Es schmilzt bei 255° (unkorr.) unter geringer Zersetzung. Im Hochvakuum ist es bei 0,002 mm zwischen 150—200° unzerstört destillierbar.

Es ist ziemlich leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform und Benzol, etwas schwerer in Essigester und Äther, sehr schwer in Petroläther. Aus den Lösungen in Alkohol und Aceton läßt es sich mit Wasser, aus Essigester, Benzol und Chloroform mit Petroläther krystallin fällen. In Wasser ist α -Follikelhormon nur zu 0,0015% löslich. Es ist leicht löslich in Alkalien, besonders in der Wärme, unlöslich in Alkalicarbonaten.

Krystallisiertes Hormon ist empfindlich gegen Sauerstoff ebenso wie die Rohöle. In verschlossenen Gefäßen aufbewahrt ist es lange Zeit unverändert haltbar. In alkoholischer Lösung nimmt die Wirksamkeit in 2 Monaten um mindestens $\frac{1}{3}$ ab. Dabei verwandelt es sich in ein braunes, nicht krystallisierendes Harz.

Mit konzentrierter Schwefelsäure geben ganz reine Hormonpräparate eine grüne Färbung mit intensiv grüner Fluoreszenz. Die gleiche Reaktion geben die Gallensäuren. Die Farbe wird schon durch geringe Mengen Pregnandiol oder Sterine (gelbe bzw. gelbrote Farbe) verdeckt. Die LIEBERMANN-BURCHARDT'sche Reaktion auf Sterine ist negativ. Mit Eisenchlorid entsteht keine Färbung.

Derivate. Es sind eine Reihe krystallisierter Derivate des Hormons beschrieben worden, die sich mit Keton- und Hydroxylreagenzien gewinnen lassen.

Oxim. Durch zweistündiges Erhitzen des Hormons mit überschüssigem Hydroxylaminacetat in Alkohol. Krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Nadeln vom Zersetzungspunkt 232—233° (unkorr.).

Acetylderivat. Durch zweitägiges Stehenlassen des Hormons in Pyridin mit Essigsäureanhydrid bei 0°. Aus verdünntem Alkohol bei raschem Krystallisieren in feinen Nadeln oder Blättchen, bei langsamer Krystallisation in charakteristischen, zu Rosetten angeordneten, spindelförmigen Prismen. Schmelzpunkt 126°. Das Acetylderivat besitzt dieselbe physiologische Eigenschaft wie das Hormon.

Benzoylderivat. Schmelzpunkt 217,5° (unkorr.), lange prismatische, farblose Nadeln aus absolutem Alkohol.

Methyläther. Schmelzpunkt 167—168,5°.

Desoxo-follikelhormon. $C_{18}H_{23}OH$. Man erhitzt Hormonsemicarbazon mit alkoholischer Natriumäthylatlösung 20 Stunden im Bombenrohr auf 180—200°. Beim Ansäuern fällt das Desoxoprodukt aus. Schmelzpunkt 129—129,5° aus verdünntem Alkohol. Löslich in Alkali.

Hexahydro-desoxo-follikelhormon $C_{18}H_{29}OH$. Entsteht bei der katalytischen Hydrierung des Acetylderivates. Seidenweiche Nadeln aus verdünntem Alkohol. Schmelzpunkt 104°.

β -Follikelhormon.

Vorkommen. Bisher nur aus Stutenharn isoliert.

Eigenschaften. β -Follikelhormon ist in Alkohol und Chloroform etwas schwerer löslich als α -Follikelhormon. Der Schmelzpunkt liegt bei 257° (unkorr.), also 2° höher als derjenige des α -Follikelhormons.

$[\alpha]_D = +165$ — 166° (in Chloroform). Es besitzt nur etwa den vierten Teil der physiologischen Wirksamkeit des α -Follikelhormons.

Benzoylverbindung. Krystallisiert polymorph. Prismatische Nadeln vom Schmelzpunkt 205° oder Rhomboeder vom Schmelzpunkt 220,5°. Die erstarrte Schmelze schmilzt bei 205°.

Aus Follikelhormonhydrat gewinnt man α - und β -Follikelhormon durch Destillation über Kaliumbisulfat im Hochvakuum.

δ -Follikelhormon.

Das δ -Follikelhormon wurde von SCHWENK und HILDEBRANDT aus dem Harn trächtiger Stuten nach einem besonderen Aufarbeitungsverfahren isoliert. Schmelzpunkt 209° nach Sintern bei 200°. $[\alpha]_D^{22,5} = +46,33^\circ$. Die physiologische Wirksamkeit ist etwa doppelt so groß wie die des β -Follikelhormons. Es löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit stark goldgelber Fluoreszenz und tief orangegelber Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in bläulichrot umschlägt. Das δ -Follikelhormon unterscheidet sich durch diese Reaktion charakteristisch vom α -Follikelhormon.

Benzoylverbindung. Schmelzpunkt 177° nach Sintern bei 170°. $[\alpha]_D^{23} = +36,48^\circ$.

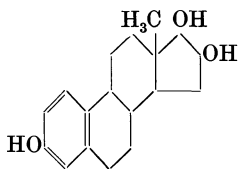
Follikelhormonhydrat, Oestriol, 3,16,17-Trioxo-1,3,5-oestratrien.

Theolol (DOISY), Emmenin (COLLIP), Trihydroxyoestrin (MARRIAN).

Das Follikelhormonhydrat $C_{18}H_{24}O_3$ wurde von MARRIAN entdeckt. Es findet sich im Schwangerenharn neben den Follikelhormonen und kann auf

Grund seiner chemischen Verschiedenheit leicht von diesen getrennt werden. COLLIP und J. S. L. BROWNE haben es aus *Placenta* isoliert. Die von den verschiedenen Autoren erhaltenen Präparate von verschiedenen Schmelzpunkten und verschiedener Aktivität sind, wie BUTENANDT u. STÖRMER gezeigt haben, Mischkrystalle von Hormonhydrat mit Hormon.

Eigenschaften. Das Follikelhormonhydrat ist eine Trioxyverbindung, es unterscheidet sich von den anderen Follikelhormonen durch das Fehlen der Carbonylgruppe.



Es ist ziemlich leicht löslich in Alkohol, Aceton und Pyridin, weniger in Äther, schwer in Petroläther. In Wasser ist es zu 0,003% löslich. In 5% Kalilauge in der Kälte vollständig löslich, in Sodalösung unlöslich. Reines Follikelhormonhydrat schmilzt bei 279 bis 280° (unkorr.). $[\alpha]_D = +30^\circ$. Die Absorptionsbande im Ultraviolett fällt mit der des α -Follikelhormons zusammen. Die Färbung mit konzentrierter Schwefelsäure ist gleich derjenigen des α -Follikelhormons. Mit dem Oxycholesterinreagens von LIPSCHITZ gibt Follikelhormonhydrat eine Reaktion. Mit Benzoylperoxyd und Schwefelsäure in Eisessig entsteht eine fleischrote Färbung.

Reines Follikelhormonhydrat gewinnt man nach BUTENANDT aus den Rohkrystallisaten durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit Semicarbazid, wobei die Follikelhormone als Semicarbazone ausfallen, während das reine Follikelhormonhydrat in Lösung bleibt.

Follikelhormonhydratmethyläther $C_{18}H_{25}O_2OCH_3$. Aus Follikelhormonhydrat mit Diazomethan. Schmelzpunkt 159—160°. $[\alpha]_D = +32^\circ$ (Pyridin).

Follikelhormonhydrat-triacetat $C_{18}H_{23}(OCOCH_3)_3$. Schmelzpunkt 126°. Die Wirksamkeit ist zehnmal so stark wie diejenige des Follikelhormonhydrates, wenn man in öliger Lösung einmalig injiziert.

Überführung des Follikelhormonhydrates in α - oder β -Follikelhormon. Follikelhormonhydrat besitzt eine Wirksamkeit von nur 75 000 M.E. pro Gramm, ist also etwa 100mal weniger wirksam als α -Follikelhormon. Destilliert man das Follikelhormonhydrat über Kaliumbisulfat im Hochvakuum, so erhält man bei einer Temperatur von 110—130° α -Follikelhormon, bei 175—200° β -Follikelhormon. Auf diese Weise läßt sich rein chemisch eine Erhöhung der physiologischen Aktivität erzielen.

Equilin. $C_{18}H_{20}O_2$.

Equilin wurde von GIRARD und Mitarbeitern aus den Mutterlaugen der Foliculinarstellung aus Stutenharn gewonnen. Es unterscheidet sich von den Follikelhormonen durch den Mindergehalt von 2 Atomen Wasserstoff.

Eigenschaften. Krystallisiert in farblosen Blättchen oder rautenförmigen, an den Ecken oft abgestumpften, rhombischen Krystallen. Schmelzpunkt 238—240° (korr.). $[\alpha]_D^{15} = +308^\circ$ (Dioxan). Equilin ähnelt in seinen Eigenschaften sehr dem α -Follikelhormon. Es besitzt wie dieses eine Hydroxyl- und eine Carbonylgruppe. Es ist in allen Lösungsmitteln etwas leichter löslich als α -Follikelhormon. Sublimiert im Hochvakuum bei 170—200°. Es besitzt dieselbe Absorptionsbande wie die Follikelhormone.

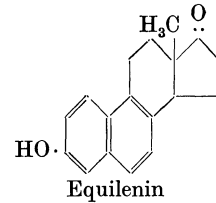
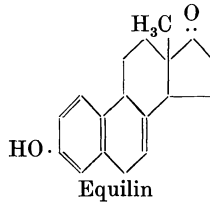
Die Aktivität beträgt etwa $\frac{1}{7}$ derjenigen des α -Follikelhormons.

Equilin besitzt eine Doppelbindung mehr als Follikelhormon, die durch Bromtitration nach ROSENMUND leicht nachzuweisen ist.

Oxim. Mikroskopisch kleine, prismatische Nadeln aus verdünntem Alkohol. Schmelzpunkt 221—223° (korr.) unter Braunfärbung.

Semicarbazon. Mikroskopische Nadeln aus Pyridin. Schmelzpunkt 265—267°, wenig löslich in Alkohol.

Benzoylverbindung. Glänzende, rechteckige Tafeln aus Alkohol. Schmelzpunkt 197—198° (korr.).



Hippulin. $C_{18}H_{20}O_2$.

Hippulin wurde von GIRARD neben dem isomeren Equilin aufgefunden und ist diesem sehr ähnlich. Es unterscheidet sich von Equilin durch die schwächere Drehung und die leichtere Löslichkeit in Alkohol. Nadeln vom Schmelzpunkt 233° (korr.). $[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ (Dioxan). Es lagert weniger leicht Brom an als Equilin. Das Semicarbazon sieht gelatinös aus. Die oestrogene Wirkung ist gleich der des Equilins.

Equilenin. $C_{18}H_{18}O_2$.

Equilenin wurde von GIRARD neben Equilin und Hippulin aus den Mutterlaugen des α -Follikelhormons dargestellt. Es ist stärker sauer als die beiden anderen Hormone und kann durch fraktionierte Extraktion aus Alkali und sehr häufiges Umkrystallisieren von diesen getrennt werden. Aus 52 Tonnen Harn wurden 1,5 g Equilenin gewonnen.

Es krystallisiert aus Alkohol in charakteristischen Büscheln abgerundeter, sehr feiner Nadeln. Schmelzpunkt 258—259°. $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ (Dioxan). Equilenin unterscheidet sich von den anderen Follikelhormonen durch seine merklich größere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. In 1 Liter Alkohol von 18° lösen sich 6,3 g, in der Siedehitze 25 g Equilenin.

Bei langsamem Erhitzen an der Luft färbt sich Equilenin violettrot und verwandelt sich in eine amorphe Masse, die nicht sublimierbar ist. Löst sich in Alkali mit schön blaugrüner Farbe.

Die physiologische Wirksamkeit des Equilenins beträgt nur ungefähr den 12—20 Teil des α -Follikelhormons.

Oxim. Mikroskopische, prismatische Nadeln aus verdünntem Alkohol. Schmelzpunkt 249—250° (korr.).

Benzoylverbindung. Schmelzpunkt 222—223° (korr.).

Acetylverbindung. Schmelzpunkt 156—157°.

Die Bromierung nach ROSENMUND verläuft langsamer als beim α -Follikelhormon. Das Monobromderivat bildet schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 225—227° (unter Zersetzung).

Colorimetrische Bestimmung von α -Follikelhormon nach KOBER. Die Bestimmung beruht auf der grünen Farbe, die Follikelhormon mit konzentrierter Schwefelsäure gibt. Durch Verdünnen der schwach erwärmten Lösung mit Wasser entsteht eine in der Durchsicht klare, rote Lösung mit grünlicher Fluoreszenz.

Die Färbung wird durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd zerstört, sie verschwindet beim Neutralisieren und kehrt bei starkem Ansäuern wieder zurück. Durch Zusatz von Phenolen wird die Intensität der Färbung wesentlich verstärkt, zugleich verschwindet die bei der quantitativen Bestimmung störende Fluoreszenz. Noch 1γ Follikelhormon pro Kubikzentimeter gibt deutliche Rosafärbung. Die Reaktion ist spezifisch für Follikelhormon. Nur Anthrol zeigt ähnliches Verhalten.

Ausführung der Bestimmung. Etwa 5γ Hormon (= etwa 55 M.E.) werden in ein kleines Reagenzglas gebracht, das Lösungsmittel verdampft und 0,2 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen konzentrierter Schwefelsäure und Phenolsulfosäure (o + p) zugefügt (Reaktionsgemisch A). Man erwärmt zwei Minuten im siedenden Wasserbad, fügt 0,2 ccm Wasser hinzu, kocht kurz auf (Reaktionsgemisch B), verdünnt mit 0,6 ccm Wasser und kühlt sofort ab. Als Vergleichsflüssigkeit dient eine saure Lösung von Kresolrot (10 mg in 100 ccm). 5γ Hormon geben eine ebenso starke Färbung wie 25γ Kresolrot. Die Messung wird im Authenrieth-Kolorimeter ausgeführt. Der mit Standardlösung gefüllte Keil wird zuvor mit einer bekannten Menge Hormon geeicht.

Die Reaktionslösung A läßt sich auch zur spektrophotometrischen Bestimmung verwenden. Die Lösung zeigt eine Extinktion zwischen $415\text{--}515\text{ m}\mu$. Bei unreineren Präparaten besitzt das Maximum eine etwas größere Breite im Grün. Die erhaltenen Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den auf biologischem Wege erhaltenen.

Biologische Bestimmung. ALLEN-DOISY-TEST (BUTENANDT und v. ZIEGENER). Zur biologischen Bestimmung der brunstauslösenden Hormone benutzt man kastrierte Tiere, bei welchen nach Hormonzufuhr die für die Brunstphasen typischen Veränderungen am Scheidensekret beobachtet werden. Man verwendet 10—15 Wochen alte Mäuse. Kastration vom Rücken aus, wobei die Ovarien und ein Teil der Uterushörner entfernt werden. Vom 8. Tage nach der Kastration an werden einmal täglich Kontrollabstriche (mit Platinöse) gemacht. Färbung der Abstriche nach ROMANOWSKY-GIEMSA. 3—4 Wochen nach der Kastration wird allen Tieren, welche konstant Ruhestadium zeigen, eine Testlösung bekannten Gehaltes injiziert, nicht reagierende Tiere erhalten 14 Tage später eine gleiche Dosis, auf beide Testversuche nicht genügend ansprechende Tiere werden nicht mehr verwendet. Zuverlässig reagierende Tiere werden 6 Wochen nach der Kastration in den Versuch genommen. Die zu untersuchende Substanz wird in alkoholischer Lösung in 50° warmes Sesamöl eingebracht. Man injiziert jedesmal 0,1—0,2 ccm. Scheidenabstriche werden von sämtlichen Tieren einmal täglich, in der Zeit von 36—90 Stunden nach einer Injektion zweimal täglich, im Abstand von 12 Stunden genommen. Geprüft wird auf Vollbrunst, das Schollenstadium erscheint bei richtiger Dosierung etwa 40 bis 60 Stunden nach der Injektion. Ein Schollenstadium mit wenigen Epithelzellen wird noch als positiv bezeichnet. Für eine Auswertung werden pro Dosis mindestens 5—6 Tiere verwandt. 75—80% müssen positive Wirkung zeigen.

Einheit. Unter einer Mäuse- oder Ratteneinheit versteht man z. B. diejenige geringste Substanzmenge, die auf 3 Injektionen verteilt den einmaligen vollen Zyklus des Tieres hervorruft. Eine Ratteneinheit ist etwa 4—5mal so groß wie eine Mäuseeinheit.

Bei der Ratte unterscheidet man folgende Brunststadien:

In der Phase der Brunstruhe ist die Scheidenschleimhaut 4—7 Schichten (0,042 mm) dick, das Sekret enthält Schleim sowie einige Epithelien und Leukocyten.

In der I. Phase der Brunst verdickt sich die Scheidenschleimhaut um mehrere Zellschichten auf 0,1 mm, die Vulva beginnt zu schwellen. Das Scheidensekret enthält nur Epithelzellen.

In der II. Phase verhornen die äußeren Schichten des Schleimhautepithels, im Scheidenabstrich sind diese verhornten Epithelien in Massen zu finden. Der Uterus hat mit 5 mm Durchmesser seine maximale Ausdehnung erreicht, er gibt sein Sekret in die Scheide ab und wird dabei dünn.

Phase III (zusammen mit Phase II = 27 Stunden) ist durch das Auftreten von Leukocyten in dem viele verhornte Epithelien enthaltenden Scheidensekret, durch das Schwinden der Hornschicht des Scheidenepithels und durch Degeneration des Uterusepithels charakterisiert.

In der IV. Phase wird die Scheidenschleimhaut dünner, die verhornten Epithelien im Sekret nehmen ab.

Nach der Zufuhr überschwelliger Dosen Follikelhormons treten innerhalb weniger Tage massenhaft verhornte Epithelien im Scheidensekret auf. Man stellt diejenige Menge Hormon fest, die bei einer Ratte oder Maus gerade das Auftreten von Epithelschollen im Scheidensekret herbeiführt. Diese Menge entspricht dann einer Ratten- oder Mäuseeinheit.

Die Fehlerbreite der Methode wird auf 20—25 % geschätzt.

Darstellung von Follikelhormon nach BUTENANDT. Die im Schwangerenarn enthaltenen Follikelhormone werden durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel wie Chloroform, Äther usw. angereichert. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohöl von ungefähr 30 000 Mäuseeinheiten pro Gramm wird zwischen 50 % Methanol und Petroläther verteilt. Die hormont haltige Alkoholphase wird nach Zusatz von Wasser ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man eine Hormonfraktion, die 100 000—200 000 M.E. pro Gramm enthält. Man verteilt zwischen 60 % Alkohol und Benzol. In der Benzolphase finden sich die Follikelhormone mit einer Wirksamkeit von 300 000—500 000 M.E. pro Gramm. In der Alkoholphase ist das Hormonhydrat mit wechselnder Wirksamkeit enthalten.

Die Hormonfraktion wird mit verdünnter Salzsäure behandelt, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit Sodalösung ausgeschüttelt, wobei unwirksame Anteile in die Sodalösung übergehen. Die ätherische Restlösung wird mit Natronlauge ausgeschüttelt, wobei das Hormon in die alkalische Lösung geht. Im Äther verbleiben alkaliumlösliche neutrale Bestandteile (Pregnandiol). Die alkalische Lösung wird angesäuert und ausgeäthert. Man erhält nach dem Verdampfen des Äthers eine Hormonfraktion, die eine Wirksamkeit von 1,5—2 Millionen M.E. pro Gramm besitzt. Durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum erhält man hieraus krystallisiertes Follikelhormon vom Schmelzpunkt 250—251° und einer Wirksamkeit von 8—10 Millionen M.E. pro Gramm.

Die alkoholische Lösung des Hormonhydrates wird mit verdünnter Salzsäure behandelt, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Sodalösung behandelt, wobei unwirksame Bestandteile abgetrennt werden. Durch Ausschütteln der

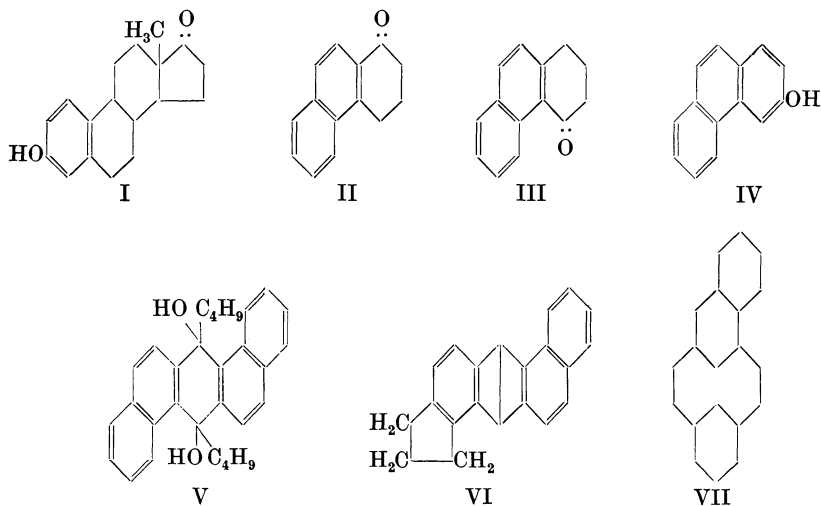
ätherischen Restlösung mit Natronlauge wird das Hormonhydrat dem Äther entzogen. Die alkalische Lösung wird angesäuert und ausgeäthert. Die nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene Hormonhydratfraktion wird mit Alkohol verrieben und mit Äther versetzt. Es fällt dabei das Hormonhydrat in kristallisierter Form vom Schmelzpunkt 276° und wechselnder Wirksamkeit aus.

In den Mutterlaugen der Hormonfraktion aus Stutenharn sind die verschiedenen Isomeren und Verwandten des α -Follikelhormons enthalten.

Zur Gewinnung von α -Follikelhormon aus Pflanzenmaterial gingen BUTENANDT und JACOBI von 50 kg Palmkernpreßrückständen aus, die insgesamt etwa 1 Million M.E. wirksame Substanz enthielten, entsprechend einer α -Follikelhormonmenge von etwa 100 mg. Durch Extraktion mit Methanol wurde eine Rohölfraktion erhalten, die verseift wurde. Nach fraktionierter Destillation des unverseifbaren Anteils wurde im wesentlichen wie oben angegeben verfahren, wobei 18 mg = etwa 20% der vorhandenen Menge Wirkstoff als α -Follikelhormon gewonnen werden konnten.

Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung. COOK, DODDS und HEWETT haben eine Anzahl Substanzen synthetisiert, die ihrer Konstitution nach eine gewisse Ähnlichkeit mit den Follikelhormonen (I) aufweisen. Das 1-Keto-1.2.3.4-tetrahydrophenanthren (II) erzeugt in Dosen von 100 mg (in Sesamöl gelöst) in 100% der Fälle bei kastrierten Ratten Vollöstrus. Wegen der Löslichkeits- und Resorptionsschwierigkeit ist es schwer, die tatsächliche Wirksamkeit im Vergleich mit dem kristallisierten Follikelhormon festzulegen.

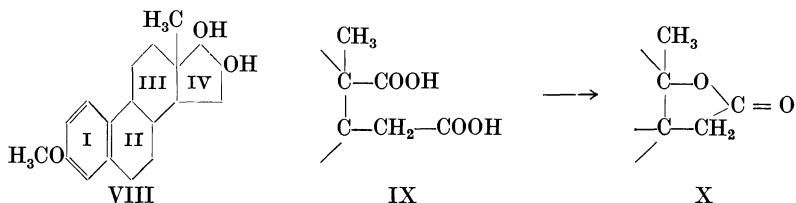
Bemerkenswert erscheint, daß 4-Keto-1.2.3.4-tetrahydrophenanthren (III) in Dosen von 50 mg sowie 3-Oxyphenanthren (IV) völlig unwirksam waren. Dagegen besitzen 9.10-Dioxy-9.10-di-n-butyl-9.10-dihydro-1.2.5.6-dibenzanthracen (V) sowie das 5.6-Cyclopenteno-1.2-benzanthracen (VI) und das 1.2-Benzpyren (VII) eine schwache, aber deutlich brunsterregende Wirkung. Die beiden letztgenannten Verbindungen wirken gleichzeitig stark krebserregend.



Auch Vitamin D und Neergosterin bewirken in großen Dosen Uteruswachstum und Brunstreaktion.

Durch eine Untersuchung von D. W. MACCORQUODALE, L. LEVIN, S. A. THAYER und E. A. DOISY ist gezeigt worden, daß auch Abbauprodukte von Follikelhormon bzw. Follikelhormonhydrat, bei denen Ring IV geöffnet ist, brunst-erregend wirken.

Bei der Oxydation von Follikelhormonhydrat-Methyläther (VIII) entsteht die zweibasische Säure (IX) und durch Oxydation der letzteren das Lacton einer einbasischen Oxysäure (X). Die Kalischmelze des Follikelhormonhydrates liefert eine zweibasische, phenolische Säure $C_{18}H_{22}O_5$ (Formel VII auf S. 507). Bei der Kalischmelze von α -Follikelhormon erhält man eine phenolische Säure der Zusammensetzung $C_{17}H_{22}O_3$.



Alle diese Substanzen sind biologisch wesentlich stärker wirksam als α -Follikelhormon. Die Reaktion tritt jedoch im Gegensatz zum Follikelhormon erst am 4. oder 5. Tag auf. IX und X besitzen eine Aktivität von etwa 20000 RE/mg, sind also etwa 10mal wirksamer als das α -Follikelhormon, während die Säure aus der Kalischmelze des Hormonhydrates etwa 3mal wirksamer ist.

E. Testes.

Testikelhormon (Androkinin, LOEWE).

Geschichtliche Bemerkungen. Seit der Entdeckung der physiologischen Wirkung von Keimdrüsenextrakten durch BROWN-SÉQUARD, die für die gesamte Hormonforschung von grundlegender Bedeutung war, wurde immer wieder versucht, auch das Hormon der männlichen Geschlechtsdrüsen zu isolieren. Die Versuche blieben aber bis in die neuere Zeit fast ohne Erfolg. Erst nachdem LOEWE sowie FUNK festgestellt hatten, daß der Männerharn Testeshormon enthält und GALLAGHER und KOCH, fußend auf den qualitativen Arbeiten von PÉZARD, im sog. Hahnenkammtest eine spezifische, für quantitative Bestimmungen brauchbare Methode gefunden hatten, gelang eine weitgehende Reinigung der Hormonlösungen. Im Jahre 1931 wurde das Hormon von BUTENANDT und TSCHERNING in kristallisierter Form erhalten.

Vorkommen. Das Testikelhormon kommt außer in der Keimdrüse und im Urin normaler geschlechtsreifer Männer auch im Blute vor. Von LOEWE wurde es im Pflanzenreich nachgewiesen und zwar in den männlichen Blüten von Weiden und Birken. Es findet sich auch in der Hefe.

Eigenschaften. BUTENANDT (4) hat aus Männerharn verschiedene, chemisch einander sehr nahestehende Krystallisate erhalten, von denen aber nur eines physiologisch wirksam ist. Näher untersucht sind die folgenden:

1. Diol $C_{19}H_{30}(OH)_2$. Schmelzpunkt 232° . $[\alpha]_D = +16,6^\circ$. Das Acetyl-derivat schmilzt bei 112° .
2. Oxyketon $C_{19}H_{30}O_2$. Schmelzpunkt 178° . $[\alpha]_D = +89,9^\circ$. Das Oxim schmilzt bei 215° , die Acetylverbindung bei 159° .

Nur das Keton ist physiologisch aktiv. Es stellt wahrscheinlich das reine Testikelhormon dar. Auch das Acetylderivat besitzt physiologische

Wirkung, jedoch stellt sich dieselbe erst im Laufe von 8—10 Tagen ein. Dies beruht wahrscheinlich auf einer langsamen Verseifung im Organismus zum Hormon.

Das Testikelhormon ist in seiner chemischen Zusammensetzung und seinen Eigenschaften dem Follikelhormon sehr ähnlich. Es unterscheidet sich von diesem grundlegend durch seine neutralen Eigenschaften, d. h. durch das Fehlen einer sauren Hydroxylgruppe. Dadurch gelingt es leicht, die beiden Hormone bei der Darstellung aus Männerharn, in welchem sie nebeneinander vorkommen, zu trennen. Es ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzol, Äther, schwerer in Petroläther. Es ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Es ist hitzebeständig und im Hochvakuum unzersetzt destillierbar. Nach FUNK und HARROW kommt das Hormon im Harn in einer ätherlöslichen und einer ätherunlöslichen Form vor, so daß bei alkalischer Reaktion durch Äther nur ein Teil extrahiert wird. Nach starkem Ansäuern ist auch der Rest durch Äther extrahierbar. FUNK nimmt an, daß das Hormon im Harn in einer Verbindung vorliegt, die durch Säure hydrolysierbar ist. Das Hormon gibt die gewöhnlichen Farbreaktionen auf Gallensäuren.

Biologische Bestimmung. Hahnenkammtest. Das Testikelhormon ist durch folgende physiologische Merkmale charakterisiert: 1. bewirkt es Wachstum und Entwicklung der noch nicht entwickelten oder nach Kastration atrophierten männlichen Geschlechtsorgane; 2. hat es einen Einfluß auf die Produktion, Beweglichkeit und Lebensdauer von Spermien; 3. unterliegt ihm die Ausbildung sekundärer männlicher Geschlechtscharaktere.

Alle drei Eigenschaften sind zur quantitativen Auswertung des Testikelhormons herangezogen worden. Die beiden ersten werden vorwiegend an Nagetieren verfolgt. Für die chemische Erforschung des Testikelhormons ist in erster Linie ein Test verwendet worden, der die *Ausbildung männlicher Geschlechtscharaktere an Hähnen zur Grundlage hat*. Seit PÉZARD kennt man die hormonale Abhängigkeit des Hahnenwachstums vom Testis. GALLAGHER und KOCH verdanken wir die Ausarbeitung dieser Beobachtungen zu einem *quantitativen Hahnenkammtest*. Die an jung kastrierten Hähnen ausbleibende Entwicklung des Kammes wird durch subcutane Darreichung von Hormon behoben. In einem gewissen Größenbereich wächst der Kamm proportional der verabreichten Dosis. Durch LAQUEUR und Mitarbeiter sowie von SCHOELLER und GEHRKE ist die Methodik verfeinert worden.

Nach den Angaben von BUTENANDT (4) wird die Technik des Hahnenkammtestes von den verschiedenen Forschern sehr unterschiedlich gehandhabt, so daß die „Hahneneinheiten“ der verschiedenen Arbeitskreise um Zehnerpotenzen voneinander abweichen. BUTENANDT hat für seine Untersuchungen ein praktisches Maß gewählt, das bei leichter Handhabung den Anforderungen der chemischen Arbeit Rechnung zu tragen vermag.

Einheit. Eine Hahneneinheit (H.E.) ist nach BUTENANDT diejenige Substanzmenge, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je einmal an drei Kapaune verabreicht im Verlauf des dritten und vierten Versuchstages an den drei Versuchstieren ein *durchschnittliches* Flächenwachstum um etwa 20% (berechnet aus den jeweils größten Wachstumswerten) hervorruft. Die Größenbestimmung

der Kammfläche wird durch Ausplanimetrieren der durch Photographie oder durch Abdruck des mit Stempelfarbe versehenen Kammes erhaltenen Bilder vorgenommen. Nach dieser Methode entspricht eine Hahneneinheit etwa 150 γ krystallisiertem Hormon. Bei öfterer Injektion kleiner Mengen kann man mit wesentlich weniger (1,5 γ) dieselbe Wirkung erzielen.

Darstellung nach BUTENANDT. Die Darstellungsmethode für Follikelhormon läßt sich nicht ohne weiteres für die Isolierung des Testikelhormones anwenden. Geeignete Variationen der dort verwendeten Prinzipien leisten bei der ersten Reinigung der aus Männerharn gewonnenen Rohöl sehr gute Dienste. Im Harn befindet sich etwa 1 H.E. in 150 ccm. Verarbeitet man den Harn nach FUNK, so hinterbleibt ein Rohöl, welches 1 H.E. in etwa 20—30 mg enthält. Dieses Rohöl liefert nach wiederholter Hydrolyse eine gereinigte Neutralfraktion, aus der sich durch Entmischen mit organischen Lösungsmitteln und wässrigem Alkohol eine alkoholische Charge abtrennen läßt, welche 1 H.E. in etwa 0,3 mg enthält. Die weitere Anreicherung erfolgt durch Überführen der wirksamen Substanz in das Oxim. Nach Reinigung des Oxims und dessen Spaltung wird durch fraktionierte Sublimation im Hochvakuum das krystallisierte Hormon neben den anderen unwirksamen Krystallisaten erhalten.

F. Corpus luteum.

Eine gute Übersicht über den Stand der Corpus luteum-Hormonforschung gibt neuerdings ALLEN. Es herrscht auf diesem Gebiet in verschiedener Hinsicht noch Unklarheit. Als gesichert darf nach den Untersuchungen von ALLEN und Mitarbeiter die Existenz eines Corpus luteum-Hormones gelten, welches eine charakteristische Veränderung der Uterusschleimhaut hervorruft (Proliferation). Nach den Untersuchungen von FEVOLD, HISAW und Mitarbeitern kommen im Corpus luteum drei verschiedene Hormone vor, nämlich *Corporin*, das vielleicht mit dem *Progestin* ALLENS identisch ist, ferner *Relaxin* und das *mucifizierende Hormon*.

Progestin.

Vorkommen. Progestin ist bis jetzt nur aus Corpora lutea isoliert worden. Möglicherweise findet es sich auch in Placenta, Amnionflüssigkeit und Schwangerenurin, doch ist es bis jetzt daraus noch nicht hergestellt worden.

Eigenschaften. ALLEN hat bei der Darstellung des Hormons aus Corpora lutea ein schwach gelb gefärbtes, hochwirksames Öl erhalten, aus welchem er durch langsames Verdunsten einer petrolätherischen Lösung bei 0° eine wirksame Krystallfraktion bereiten konnte. Ob es sich dabei um eine einheitliche Hormonfraktion handelt, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

Das gelbe Öl ist eine fettartige Substanz, die in Alkohol, Äther, Aceton, Benzol löslich, in Petroläther schwerer löslich ist. Das Hormon selbst ist in siedendem Petroläther besser löslich als die öligen Anteile, ferner löst es sich auch in heißem 70%igem Alkohol im Gegensatz zum begleitenden Öl. Es ähnelt in seinen chemischen Eigenschaften dem Follikelhormon. Es ist hitzebeständig, durch Eisessig oder 2% Salzsäure wird es nicht zerstört, rasch dagegen durch Alkalien. Eine benzolische Lösung kann mit 0,5 n-Alkali behandelt werden, ohne daß ein wesentlicher Verlust an Wirksamkeit festzustellen ist. Im Hoch-

vakuum von 0,002 mm ist das Progesterin bei einer Temperatur von etwa 150° destillierbar.

FELS und SLOTTA haben ebenfalls über die Darstellung einer Krystallfraktion aus Corpus luteum berichtet, ohne jedoch nähere Angaben zu machen. Auch FEVOLD und HISAW beschreiben eine krystallisierte Substanz. Ursprünglich gaben diese Autoren an, daß die von ihnen als Corporin bezeichnete — mit dem Progesterin vermutlich identische — Substanz in Äther schwer löslich sei, und sich bei der Aufarbeitung in der ätherunlöslichen Fraktion finde. Später haben dann FEVOLD, HISAW und LEONARD in Anlehnung an die Untersuchungen von ALLEN ihre Darstellungsmethode abgeändert und das Corporin in der ätherlöslichen Fraktion gefunden.

Biologische Bestimmung von Progesterin nach CORNER und ALLEN. Siehe auch ALLEN 1930, HARRIS und NEWMAN, CLAUBERG, KNAUS.)

Einem erwachsenen weiblichen Kaninchen werden 18 Stunden nach Befruchtung die Ovarien vollständig entfernt. Gleichzeitig entnimmt man ein Stück des Uterus, das für den histologischen Vergleich in BOUINS Flüssigkeit aufbewahrt wird. Man injiziert die zu untersuchende Lösung unmittelbar nach der Operation in die Rückengegend und wiederholt diese Injektion an den 4 folgenden Tagen. Am 6. Tag wird das Tier getötet, und der Genitaltrakt mit den dazu gehörenden Geweben herauspräpariert. Nach der Feststellung, ob die Ovarien vollständig entfernt worden waren, stellt man den Grad der Proliferation der Uterusschleimhaut im Vergleich zu einem Testobjekt fest und erhält auf diese Weise einen Anhaltspunkt über die Wirksamkeit des Präparates.

Darstellung von Progesterin. Man extrahiert frische Corpora lutea mit siedendem Alkohol, engt im Vakuum zum Syrup ein und extrahiert diesen mit Äther. Die Phosphatide werden durch Behandeln mit Magnesiumchlorid und Aceton entfernt. Zur Entfernung der Fette und des Cholesterins läßt man in Methanol (70%) bei — 4° stehen. Nach der Behandlung der ätherischen Lösung des Konzentrates mit Alkali, Säure und Wasser erhält man eine leicht gelb gefärbte Stammlösung, die sich für weitere Reinigungsoperationen eignet. Beim Abkühlen auf — 4° scheiden sich Krystalle aus. Zur Entfernung öligere Anteile wird das Präparat mit reinem Petroläther extrahiert, wobei sich das Hormon leichter löst als die Verunreinigungen. Bei vorsichtigem Verdunsten des Petroläthers wird das Progesterin in farblosen, bis zu 2 mm langen Krystallen gewonnen, von denen 0,6 mg als Tagesdosis wirksam sind.

Eine *Kanincheneinheit* ist in 3 mg dieses Präparates enthalten.

Relaxin, Corporin und mucifizierendes Hormon.

FEVOLD, HISAW und Mitarbeiter nehmen an, daß im Corpus luteum drei verschiedene Hormone enthalten sind. Siehe hierzu die Ausführungen von ALLEN.

Relaxin ist im Gegensatz zu den beiden anderen Hormonen in 99% Alkohol unlöslich. Es ist stickstoffhaltig und dürfte ein Polypeptid sein. Es besitzt basische und saure Eigenschaften, bei $p_H = 5,4-5,5$ (isoelektrischer Punkt) wird es noch aus 0,1%iger Lösung gefällt. Es ist löslich in Wasser, Eisessig, wenig löslich in 95% Alkohol, unlöslich in absolutem Alkohol, Äther, Aceton. In unreinem Zustand ist es in 95% Alkohol ziemlich löslich. Durch Kochen wird Relaxin zerstört, ebenso durch Alkali. Durch Oxydationsmittel wie Kalium-

permanganat, Halogene usw. wird es inaktiviert. Auch in trockenem Zustand tritt bei Zimmertemperatur ein langsamer Verlust an Aktivität ein. Proteolytische Enzyme, Pepsin und Trypsin inaktivieren. MILLONS-, Ninhydrin- und MOLISCH-Reaktion sind negativ. Mit POSERS Biuretregens entsteht schwache Violett-färbung.

Relaxin bildet ein Pikrat, das in Wasser, Alkohol und Äther unlöslich, in Eisessig löslich ist.

Corporin ist gegen Säuren auch beim Kochen beständig. Durch Alkali wird es zerstört. Es ist gegen Luftsauerstoff auch bei Zimmertemperatur empfindlich. Löslich in Alkohol, Äther und Petroläther (siehe auch Progestin).

Das mucifizierende Hormon ist löslich in Alkohol, Methanol, Pyridin, schwer in Aceton, unlöslich in Äther und Petroläther. In Wasser ist es gut löslich, in saurem Medium bildet es stabile kolloidale Lösungen. Es ist beständiger als Corporin und Relaxin. Durch kurzes Kochen in saurer Lösung wird es nicht geschädigt, dagegen verliert es in alkalischer Lösung an Aktivität. Wasserstoff-superoxyd, Pepsin und Trypsin inaktivieren nicht. Durch Formaldehyd, Benzoylchlorid und salpetrige Säure wird es zerstört. Pikrinsäure, Trichloressigsäure und Gerbsäure geben keine Niederschläge.

Über die *biologische Bestimmungsmethode* siehe Original.

Darstellung der Hormone nach FEVOLD und HISAW. Man extrahiert das frische Drüsenmaterial mehrere Male mit alkoholischer Salzsäure, neutralisiert und engt im Vakuum zur Paste ein. Diese wird in Alkohol gelöst, wieder eingengt, mit Wasser aufgenommen und daraus die Phosphatide mit Aceton ausgefällt. Die Lösung, die bei Anwendung von 1 kg Corpus luteum 1000 Meer-schweinchen-Einheiten Relaxin, 125 Ratten-Einheiten mucifizierendes Hormon und 30 Kaninchen-Einheiten Corporin enthält, wird eingengt, wobei Relaxin ausfällt. Nach dessen Entfernung wird auf ein kleines Volumen eingengt und mit Äther im Überschuß versetzt, wobei 60—70% des mucifizierenden Hormons ausfallen. Der Niederschlag enthält fast kein Corporin. Durch Verdampfen des Filtrats, Aufnehmen in Alkohol und Wiederholen der Ätherfällung gelingt eine fast vollständige Trennung der beiden Hormone. Das im Filtrat enthaltene Corporin wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels in Methanol aufgenommen, aus der Lösung das Cholesterin durch Ausfrieren entfernt, das Methanol mit Wasser verdünnt und das Hormon mit Petroläther extrahiert. Zur Entfernung von Fettsäuren schüttelt man die Petrolätherlösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser aus.

Das Relaxin wird durch Umkrystallisieren aus Eisessig gereinigt. Man erhält es in sehr aktiver Form zusammen mit Kochsalzkrystallen. Durch Ausfällen des Hormons mit Pikrinsäure erhält man Präparate, die noch in Dosen von 0,03 mg deutliche biologische Wirksamkeit besitzen. 1 g Relaxin entspricht ungefähr 28 000 Meerschweinchen-Einheiten.

G. Pankreas.

Insulin.

Geschichtliche Bemerkungen. Schon die Entdecker des Pankreasdiabetes, v. MERING und MINKOWSKI, sprachen die Annahme aus, daß das Pankreas eine Substanz in das Blut abgibt, deren Gegenwart für den Zuckerabbau notwendig ist. Im Anschluß an diese Beobachtungen hat MINKOWSKI versucht, das aktive Prinzip darzustellen. Seine Präparate

vermochten jedoch die Glucosurie nicht herabzusetzen. ZUELZER war im Jahre 1908 dem Erfolge nahe; mit seinen Präparaten wurde vollständige Zuckerfreiheit und starke anti-ketogene Wirkung erzielt, daneben aber traten toxische Erscheinungen, verbunden mit hohem Fieber auf. Es fehlte den ZUELZERSchen Untersuchungen das Wesentliche, nämlich die systematische Auswertung auf den Blutzucker. Nachdem sich eine sehr große Anzahl von Forschern mit diesem Problem befaßt hatten, glückte es im Jahre 1923 BANTING und BEST, aus dem Pankreas ein für die Therapie brauchbares Hormonpräparat darzustellen. Die Darstellung eines krystallisierten Hormonpräparates gelang ABEL im Jahre 1926. In neuester Zeit befaßten sich DU VIGNEAUD, JENSEN und WINTERSTEINER, sowie FREUDENBERG, DIRSCHERL und Mitarbeiter mit der chemischen Erforschung des Hormons. Den letztgenannten Autoren verdanken wir wichtige Erkenntnisse über den feineren Bau des Insulinmoleküls.

Vorkommen. Blutzuckersenkende Stoffe sind in allen Organen des Körpers sowie im Harn aufgefunden worden. Auch Hefe, Bakterien und eine Reihe von Pflanzen enthalten derartige Stoffe (Glucokinine). Nach der Auffassung von BEST (1932) liegen aber noch keinerlei Versuchsergebnisse vor, die ernstlich mit der Annahme im Widerspruch stehen, daß die Bauchspeicheldrüse die alleinige Quelle des Insulins und dessen einzige Vorratskammer im tierischen Organismus ist. Nach BEST ist es so gut wie erwiesen, daß die LANGERHANSschen Inseln allein das Insulin erzeugen.

Konstitution. Das Insulin ist ein Eiweißkörper. Bei der Hydrolyse des krystallisierten Insulins mit Säure erhielten DU VIGNEAUD, JENSEN und WINTERSTEINER 8—12% Cystin, 12% Tyrosin und weitere 6% eines Gemisches, in dem Histidin, Arginin, Leucin und Lysin mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. JENSEN und WINTERSTEINER fanden neuerdings noch Glutaminsäure. Tryptophan und Methionin sind in krystallisierten Präparaten wohl nicht enthalten. Durch die Hydrolyse hat man also erst etwa 30% des Moleküls erfaßt.

FREUDENBERG, DIRSCHERL und EYER berechneten aus der Abspaltung von Ammoniak durch $n/30$ Natronlauge das Molekulargewicht des krystallisierten Insulins zu etwa 20 000. Zu ähnlichen Werten gelangt man aus dem Verhalten des Insulins gegenüber Benzopersäure. SVEDBERG bestimmte das Molekulargewicht in der Ultrazentrifuge bei $p_H = 4,5-7$ zu etwa 35 100. Außerhalb dieses Bereiches fand er kleinere Werte.

Wodurch sich das Insulin von anderen, unwirksamen Eiweißkörpern unterscheidet, ist noch nicht erkannt. FREUDENBERG und Mitarbeiter haben systematisch die Einwirkung verschiedener Agenzien auf Insulin unter gleichzeitiger quantitativer Verfolgung der Änderung der Wirksamkeit untersucht. Dieses Verfahren ermöglichte einen ersten, wertvollen Einblick in den feineren Bau des Moleküls.

Bei der Acetylierung wird das Insulin inaktiviert. Durch Verseifen mit sehr verdünnter Natronlauge bei tiefer Temperatur läßt sich ein großer Teil der Wirksamkeit wiedergewinnen, dabei wird wahrscheinlich eine O-Acetylgruppe abgespalten. Die Wirksamkeit hängt nach FREUDENBERG und EYER möglicherweise u. a. von der Anwesenheit einer freien phenolischen Hydroxylgruppe ab.

Nach ABEL und GEILING sind Insulinpräparate um so wirksamer, je mehr Gesamtschwefel und labilen Schwefel (durch $n/10$ Soda bei 100° in 45 Minuten abspaltbar) sie enthalten. Alkali spaltet aus Insulin Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff ab, wobei das Molekül inaktiviert wird. Der Schwefel kann trotz seiner leichten Abspaltbarkeit aus Cystin stammen, BERGMANN und

STATHER haben gezeigt, daß Cystin in gebundener Form seinen Schwefel viel leichter abspaltet als in freier. ABEL nahm an, daß die Zerstörung des Insulins durch Alkali mit der Abspaltung von Schwefel zusammenhängt. Demgegenüber konnten FREUDENBERG, DIRSCHERL und EYER zeigen, daß $n/30$ NaOH aus krystallisiertem Insulin bei 0° in 2 Tagen bis zu 2% des Gesamtschwefels abspaltet, ohne daß dabei die Wirksamkeit beeinträchtigt wird. Erhitzt man aber $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 34° , so werden zwar auch nur 1—2% Schwefel abgespalten, aber die Wirksamkeit geht auf etwa $\frac{1}{4}$ zurück. Daraus ist zu schließen, daß die Schwefelabspaltung und Inaktivierung durch Alkali zwei verschiedene Vorgänge mit verschiedenen Temperaturkoeffizienten sind. Es ist möglich, daß eine Disulfidgruppe für die Wirksamkeit notwendig ist.

Einen bemerkenswerten, direkten Zusammenhang zwischen Ammoniakabspaltung und Inaktivierung konnten FREUDENBERG und Mitarbeiter feststellen. Aus krystallisiertem Insulin lassen sich mit sehr verdünntem Alkali 0,16% Ammoniak abspalten. Der Vorgang vollzieht sich mit derselben Geschwindigkeit wie das Abklingen der Wirksamkeit. Aus der Änderung der optischen Aktivität während der NH_3 -Abspaltung wird auf die Anwesenheit von 2 ammoniakabspaltenden Gruppen geschlossen. Bei schwächer wirksamen Insulinpräparaten wird entsprechend weniger Ammoniak abgespalten. Andere Eiweißkörper können unter den gleichen Versuchsbedingungen auch Ammoniak abgeben, der Reaktionsverlauf ist aber ein ganz anderer. Um eine Hydrolyse handelt es sich bei der Inaktivierung nicht, da der VAN SLYKE-Stickstoff unverändert bleibt. Welcher Art diese, für das Zustandekommen der Insulinwirkung unzweifelhaft sehr wichtige *alkalilabile Stickstoffgruppe* ist, läßt sich noch nicht entscheiden. Es kommen außer Säureamid- oder Iminogruppen auch Amidin in Betracht (EICHEL).

Es ist so gut wie sicher, daß die alkalilabile Stickstoffgruppe auch während der proteolytischen Zerstörung des Insulins durch Papain und Trypsinkinase als Ammoniak abgespalten wird. Ferner ist es nach FREUDENBERG, WEISS und EICHEL denkbar, daß die Zerstörung der Insulinwirkung durch diese Fermente, die sich neben dem proteolytischen Abbau, aber rascher als dieser, vollzieht, in dem Angriff auf die alkalilabile Stickstoffgruppe besteht. Pepsin, das Insulin ebenfalls inaktiviert, greift diese alkalilabile Stickstoffgruppe nicht an, sie findet sich in den unwirksamen Spaltstücken unverändert vor.

Insulin wird durch Benzopersäure inaktiviert, und zwar schädigen kleine Mengen dieser Säure verhältnismäßig stärker, größere schädigen im Verhältnis schwächer. Zweifellos reagiert eine einzelne, für die Wirksamkeit notwendige Stelle des Riesenmoleküls bevorzugt, daneben wird langsamer weiteres Oxydationsmittel von anderen Gruppen der Proteinkette verbraucht. Neben der alkalilabilen, ammoniakabspaltenden Gruppierung liegt also noch eine für die Wirkung höchst bedeutsame, mit Benzopersäure reagierende Anordnung vor.

Aus den Untersuchungen von FREUDENBERG und Mitarbeitern ergibt sich über die Konstitution des Insulins folgendes Bild:

Die blutzuckersenkende Gruppe, d. h. die „wirksame Gruppe“, ist in die Kettenmoleküle einer bestimmten Eiweißart eingebaut. Zu ihren Kennzeichen gehört außer der alkalilabilen, ammoniakabspaltenden Stickstoffgruppe noch eine höchst energisch mit Benzopersäure reagierende Anordnung. Für das Zustandekommen der Wirkung ist die Unversehrtheit dieser Gruppe erforderlich.

Die Insulinmoleküle sind nicht gleich lang, sie weisen Unterschiede, z. B. in der Folge ihrer Aminosäuren auf. Eine Fraktion dieser Moleküle von einigermaßen ähnlichem Bau und ungefähr gleicher Länge läßt sich in krystallisierter Form gewinnen; die zum Krystall geordneten Moleküle sind aber noch zu verschieden voneinander, um ein regelmäßiges Krystallgitter zu bilden. Das durchschnittliche Molekulargewicht des Insulins ist mindestens 10 000, wahrscheinlich gegen 20 000.

Der Anteil der wirksamen Gruppe am Gesamtmolekül des krystallisierten Insulins beträgt höchstens 3%, wahrscheinlich erheblich weniger. Anzeichen, daß diese Gruppe eine wesentlich andere Konstitution als peptidartig verknüpfte Aminosäuren oder deren nahe Abkömmlinge besitzt, sind nicht gefunden worden.

Eigenschaften. Außer in Wasser und Alkohol (bei geeignetem p_H) löst sich Insulin auch in wasserhaltigem Eisessig und Phenol. In den meisten organischen Lösungsmitteln ist Insulin unlöslich. In der Regel ist das Insulin amorph. Es läßt sich aus gewissen Präparaten krystallisiert erhalten. Der Gehalt an krystallisierbarem Insulin schwankt bei verschiedenen Präparaten von 0—30% (auch mehr). Das krystallisierte Insulin wurde im Jahre 1926 von ABEL (1) aus Rinderpankreas dargestellt, wobei aus 2 g amorphem Insulin 0,5 g Krystalle vom Schmelzpunkt 233° und einer, je nach Konzentration und Lösungsmittel, zwischen -7° bis -40° schwankenden spezifischen Drehung erhalten wurden. Der Schwefelgehalt dieses krystallisierten Präparates betrug 3,2%, von dem etwa $\frac{1}{3}$ durch Soda abspaltbar war. Die getrocknete Substanz besaß die Zusammensetzung $(C_{45}H_{75}O_{17}N_{11}S)_x$. Die krystallisierten Insulinpräparate besitzen eine Wirksamkeit von etwa 25 internationalen Einheiten pro Milligramm. DINGEMANSE gewann durch Adsorption eines Insulinpräparates an Tierkohle und Elution mit Phenol amorphe Insulinpräparate, die 2—4mal wirksamer waren als das krystallisierte Produkt. Diese Präparate sind jedoch im Gegensatz zum krystallisierten Insulin sehr labil.

Entsprechend der Albumosennatur des Insulins gibt es fast alle Eiweißreaktionen. Die Biuretreaktion ist positiv, ebenso die Reaktion auf Tryptophan, Tyrosin, Histidin und Cystin. Die Ninhydrinreaktion ist nur schwach ausgeprägt. Die Reaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd ist negativ.

Aus der wässrigen oder alkoholischen Lösung fällt es mit Phosphorwolframsäure, Uranylacetat, Pikrinsäure, Aceton, Trichloressigsäure usw.

Kaolin, Kohle, Benzoesäure u. a. adsorbieren Insulin aus wässriger, besonders saurer Lösung. Auch von Eiweißniederschlägen und albuminoidartigen Spaltprodukten wird das aktive Prinzip festgehalten. Durch Berkefeldfilter lassen sich schwach alkalisch reagierende Insulinlösungen ohne Verlust filtrieren, bei saurer Reaktion findet jedoch Adsorption statt.

Insulin ist bei schwach saurer Reaktion thermostabil. Einstündiges Kochen in $n/100$ Salzsäure bedingt keine Zersetzung. Zweistündiges Erhitzen vermindert die Aktivität auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$. Kochen bei neutraler und besonders alkalischer Reaktion (siehe unter Konstitution) inaktiviert rasch.

Insulin wird durch ultraviolettes Licht inaktiviert (KUHN, EYER und FREUDENBERG). Außer den unter „Konstitution“ angegebenen Inaktivierungsreaktionen wird Insulin noch durch Formaldehyd inaktiviert (teilweise reversibel). Methylierung mit Diazomethan führt in wenigen Sekunden zu einem

inaktiven Produkt. Reduktion mit Zink und Salzsäure oder mit Natrium-amalgam führt zu inaktiven Präparaten. Ferner wird es durch Wasserstoff-superoxyd, Nitrit, Schwefelwasserstoff, Cystin, Glutathion, Jod usw. zerstört.

Amino-polypeptidase-, Dipeptidase- und Kinase-freies Trypsin inaktivieren nicht. Durch Pepsin, Trypsinkinase, Papain und aktiviertes Kathepsin wird die Wirksamkeit aufgehoben. Die Zerstörung der Wirksamkeit ist stets rascher beendet als die Aufspaltung des Eiweißanteils (FREUDENBERG, DIRSCHERL, EICHEL und WEISS). Nach DIRSCHERL läßt sich Insulin entgegen früheren Angaben nach der Inaktivierung durch Pepsin nicht mehr reaktivieren.

Biologische Bestimmung. Ausführliche Beschreibung siehe C. H. BEST in ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, S. 513.

Die Insulineinheit. Vor der Annahme der unten erwähnten internationalen Standardeinheit wurde von BANTING und BEST folgende Definition für eine Einheit gewählt: Ein Drittel derjenigen Insulinmenge, die notwendig ist, den Blutzucker eines 2 kg schweren Kaninchens, das 24 Stunden gehungert hat, vom normalen Gehalt auf 0,045% während eines Zeitraums von 5 Stunden herabzusetzen.

Eine internationale Kommission beschloß, als Grundlage für einen internationalen Standard ein Präparat in genügender Menge herzustellen, mit dem die Standarde in anderen Laboratorien verglichen werden können.

Die Insulineinheit wird nun definiert als die Wirksamkeit, die in 0,125 mg dieses internationalen Standardpräparates enthalten ist.

Zur Bestimmung werden ausgewachsene Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht verwendet. 24 Stunden vor dem Versuch wird den Kaninchen das Futter entzogen. Die meisten Kaninchen sind etwa 8—10 Wochen brauchbar und dienen für je einen Versuch pro Woche. Zur Blutzuckerbestimmung wird das Blut dem Ohre entnommen, und zwar wird vor und nach der Insulininjektion der Blutzuckergehalt festgestellt. Weitere Einzelheiten siehe bei BEST (l. c.).

Darstellung. Es sind eine ganze Anzahl Darstellungsmethoden beschrieben worden. Die Grundlagen der verschiedenen Methoden sind im wesentlichen die gleichen, nämlich:

1. Rasche Inaktivierung der Pankreasfermente.
2. Extraktion des aktiven Prinzips mit verdünntem Alkohol oder Wasser.
3. Abscheidung des Insulins aus der wässrigen Lösung.
4. Entfernung unwirksamer Begleitstoffe.

Genauere Angaben siehe z. B. bei BANTING und BEST, COLLIP u. Mitarbeitern, SOMOGYI, DOISY und SHAFFER, DUDLEY und STARLING, MALONEY und FINDLAY, sowie in der Darstellung von BEST, in ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, S. 497.

H. Thymus.

Thymocrescin (ASHER).

Über das Inkret des Thymus ist bisher sehr wenig bekannt geworden. Im Jahre 1929 hat NITSCHKE durch Ausziehen von Kalbsthymus mit 10%iger Essigsäure und Ausfällen der begleitenden Eiweißstoffe beim isoelektrischen Punkt Extrakte erhalten, die den Calcium- und Phosphorgehalt des Blutes

Übersicht über

Seite	Name	Zusammensetzung	Chemische Eigenschaften
485	A. Nebenniere. (Präparate: Adreno-Glandosan, Suprenototal.)	—	—
485	a) Nebennierenmark. <i>Adrenalin</i> , Adrenin, Suprarenin, Epinephrin.	$C_9H_{13}O_3N$.	Wenig beständig in wässriger Lösung, besser in saurer. Brenzcatechinreaktionen. Schwer löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.
491	b) Nebennierenrinde. <i>Cortin</i> , Interrenin. (Präparate: Cortisupren, Cortigen, Psiconal.)	Unbekannt.	Empfindlich gegen Hitze, Zerstörung beim Kochen. Löslich in organischen Lösungsmitteln.
492	B. Schilddrüse. <i>Thyroxin</i> . (Präparate: Antephysan, Elityran, Jodothyryn, Thyreocrin, Thyreoglandol, Thyreoiddispert, Thyreoidin, Thyreonal, Thyreophorin, Thyreosan, Thyropurin, Thyradin, Thyreoidea, Opton, Thyreototal u. a.)	$C_{15}H_{11}O_4NJ_4$.	Unlöslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln. Schwache Säure.
495	Nebenschilddrüse. <i>Epithelkörperchenhormon</i> , Parathormon, Parathyrin. (Präparate: Parathyroidin, Paroidin, Parathyral, Parathyreoidea.)	Unbekannt.	Hochmolekularer Eiweißkörper. Ähnliche Eigenschaften wie Insulin. Löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Eiweißreaktionen.
496	C. Hypophyse. (Präparate: Hypophysase, ABELs Hypophysentartrat, Hypophen, Hypophysin, Hypophysis cerebri, Hypormon, Hypototal, Hyposal, Pituitrin u. a.)	—	—
499	a) Vorderlappen der Hypophyse. <i>Prolan A</i> . Gonadotropes Hormon, Hypophysexhormon, ϱ -Faktoren. (Präparate: Anteglandol, Präphyson, Prähormon, Antuitrin, Horpan, Pituitkrin A, Hypolantin, Hypoloban, Prähypophen, Pregnon, Vantasan u. a.)	Unbekannt.	Löslich in Alkohol und Wasser. Zerstörung durch Säuren, Alkali und Kochen. Dialysabel.
500	<i>Prolan B</i> . (Präparate siehe Prolan A.)	Unbekannt.	Wie Prolan A.

die Hormone.

Vorkommen	Biologische Wirkungen bzw. Mangelercheinungen	Bestimmungsmethoden		Einheit, minimale Dosis
		chemische	physiologische	
—	Nebennierenerkrankung: Abmagerung, Pigmentierung, niedriger Blutdruck, Hypoglucämie, leichte Ermüdbarkeit, Adynamie.	—	—	—
Nebennieren und chromaffines Gewebe der höheren Tiere. Im giftigen Sekret mancher Kröten.	Blutdrucksteigerung, Gefäßverengung, Pupillenerweiterung, Adrenalin-glykosurie, Ansteigen des Blutzuckers. ADDISONsche Krankheit (siehe auch oben). Bei Überfunktion geschlechtliche Frühreife der Frau, Virilismus, übermäßig starke Behaarung.	colorimetrische Methoden.	Gefäßpräparat. Bestimmung am isolierten Froschherz. Pupillennmethode am Froschauge. Bestimmung am nebennierenexstirpierten Tier (Katze).	Empfindlichkeit am Gefäßpräparat 1 : 100 Millionen. Hormonmenge aus 15 g frischer Drüse pro Tag genügt, eine nebennierenexstirpierte Katze am Leben zu erhalten.
—	Einwirkung auf die sympathischen Nervenfasern, auf Wasserhaushalt (Wasserabgabe bei Zufuhr von Thyroxin). Überfunktion: Steigerung des Grundumsatzes. Basedow. Ausfall: Myxödem.	titrimetrische Jodbestimmung.	Metamorphose des Frosches und des Axolotls.	Empfindlichkeit beim Axolotl 1 : 10 bis 1:100 Millionen.
—	Ausfall: Tetanie, Erkrankung der Knochen und Zähne. Tod nach wenigen Tagen. Wirkung auf Calcium- und Phosphorhaushalt, Mineralstoffwechsel. Überdosierung: Hypercalcämie, Durchfall, Erbrechen.	—	Bestimmung des Calciumgehaltes des Bluteserums am Hund.	—
—	Überfunktion: Riesenwuchs, Akromegalie. Ausfall: Dystrophia adiposogenitalis.	—	—	—
In allen Teilen der Hypophyse. Im Schwangerenarn und Harn von Kastraten und Frauen mit Genitalkarzinom	Wachstum des Ovariums und Uterus des infantilen Tieres. Follikelreifung, Brunst, Ovulation.	—	ZONDEK-ASCHEIM Test. HVR I.	1 Ratteneinheit (R.E.) = 1 γ (ZONDEK).
In allen Teilen der Hypophyse. Im Schwangerenarn.	Blutpunkte, Corpora lutea.	—	ZONDEK-ASCHEIM, Test. HVR II und III.	—

Übersicht über die

Seite	Name	Zusammensetzung	Chemische Eigenschaften
500	<i>Wachstumshormon</i> , Phyon. (Präparate siehe Prolan A.)	Unbekannt.	Wasserlöslich, unbeständig gegen Kochen. Dialysiert nicht.
501	<i>Thyreotropes Hormon</i> . Hormothyrin, Thyreostimulin.	Unbekannt.	Löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol, unbeständig gegen Säuren und Alkalien.
501	b) <i>Zwischenlappen der Hypophyse</i> . <i>Intermedin</i> , Melanophoren- hormon.	Unbekannt.	Kochbeständig, unlöslich bzw. schwerlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Die Löslichkeit in Alkohol nimmt mit fortschreitender Reinigung zu.
503	c) <i>Hinterlappen der Hypophyse</i> . (Präparate: Glanduitrin, Pituglandol, Piton, Orasthin, Physormon, Pitocin, Pituigan, Pituitarium, Tonephin, Pitressin, Myopituigan, Exophysin, Gynophysin, Vasophysin, Posthypin u. a.)	—	—
503	<i>Oxytocin</i> . α -Hypophyamin, Uteruserregendes Hormon.	Unbekannt.	Löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich, in Aceton. Löslich in Butanol, Äther, schwache Base, unbeständig gegen Säuren und Alkalien. In schwach saurer Lösung kochbeständig.
503	<i>Vasopressin</i> . β -Hypophyamin, Blutdrucksteigerndes Hormon.	Unbekannt.	Wie Oxytocin.
505 508	D. Ovarium. α - <i>Follikelhormon</i> , α -Folliculin, Oestrin, Theelin, Menformon, Progynon, Feminin, Hogival, Thelykinin.	$C_{18}H_{22}O_2$.	Löslich in organischen Lösungsmitteln, unlöslich in Petroläther und Wasser. Empfindlich gegen Sauerstoff. Unzersetzt destillierbar. Schwach saure Reaktion (Phenol).
509	β - <i>Follikelhormon</i> .	$C_{18}H_{22}O_2$.	Wie α -Follikelhormon.
509	δ - <i>Follikelhormon</i> .	$C_{18}H_{22}O_2$.	Wie α -Follikelhormon.
509	<i>Follikelhormonhydrat</i> .	$C_{18}H_{24}O_3$.	Wie α -Follikelhormon. Keine phenolischen Eigenschaften.
510	<i>Equilin</i> .	$C_{18}H_{20}O_2$.	} Wie α -Follikelhormon.
511	<i>Hippulin</i> .	$C_{18}H_{20}O_2$.	
511	<i>Equilenin</i> .	$C_{18}H_{18}O_2$.	

Hormone (Fortsetzung).

Vorkommen	Biologische Wirkungen bzw. Mangelerscheinungen	Physiologische Bestimmungsmethoden	Einheit, minimale Dosis
—	Riesenwachstum bei jungen Ratten.	Bestimmung des Skeletwachstums und Körpergewichts von kastrierten weiblichen Ratten.	—
—	Wirkung auf die Schilddrüse.	—	—
In allen Teilen der Hypophyse. Im Gehirn in der Wand des 3. Ventrikels.	Pigmentwirkung (?) Erythrophorenreaktion der Elritze. Melanophorenreaktion am Frosch.	Erythrophorenreaktion (Hervorufung des Hochzeitskleides) der Elritze. Melanophorenreaktion am Frosch.	Phoxinuseinheit (P.E.).
—	Wirkung auf den Wasserhaushalt. Diabetes insipidus. Antidiuretische Wirkung.	—	—
In allen Teilen der Hypophyse.	Wirkung auf die Uterusmuskulatur.	Bestimmung am isolierten Uterus des Meerschweinchens.	1 Voegtlin-Einheit (V.E.) = 0,125 mg Aceton-Trockenpulver.
—	Gefäßverengung, Blutdrucksteigerung.	Blutdruckbestimmung, Vergleich mit Standardpräparat.	
Ovarium, im Harn schwangerer Frauen und trächtiger Stuten. Bei allen Tieren, auch niederen, Bakterien, Hefe, Blütenteilen von Pflanzen.	Eireifung, Ovulation, Brunst. Mangel: Rückbildung der Geschlechtsorgane.	ALLEN-DOISY-Test am kastrierten Tier.	1 Mäuseeinheit (M.E.) = 0,125 γ . Internationale Einheit = 0,18.
Stutenharn.	—	—	—
Stutenharn.	—	—	—
Schwangerenharn, Placenta.	—	—	—
Stutenharn.	—	—	—

Übersicht über die

Seite	Name	Zusammensetzung	Chemische Eigenschaften
	(Präparate: Estrin, Feminin, Hovigal, Hormovar, Menoform, Ovaraden, Ovaria siccata, Ovariin, Ovariumextrakt Custodis, Oviglandol, Ovowop [Ovarmon], Ovanorm, Prokliman, Thelygan, Unden, Agomensin, Amniotin, Estrolasi, Fontanion, Oophorin, Oototal u. a.)		
515	E. Testes. <i>Testeshormon</i> , Testikelhormon, Androkinin. (Präparate: Spermol, Testiculin, Testifortan, Testiglandol, Testiphorin, Erugon, Hombreol (Organon), Testasa, Testes siccati, Testimbin, Testitotal, Testogan, Testo-Glandosan, Testowop u. a.)	$C_{19}H_{30}O_2$.	Ähnlich dem Follikelhormon, jedoch neutrale Eigenschaften. Destilliert leichter als α -Follikelhormon.
517	F. Corpus luteum. (Präparate: Agomensin, Luteocrinin, Luteoovar, Luteoglandol, Sistomensin, Kythin, Luteogan, Luteo-Glandosan, Lutophorin u. a.)	—	—
517	<i>Progestin</i> , <i>Corporin</i> .	Unbekannt.	Löslich in organischen Lösungsmitteln. Kochbeständig. Beständig gegen Säuren, nicht gegen Alkali. Sauerstoffempfindlich.
518	<i>Relaxin</i> .	Unbekannt.	Stickstoffhaltig, unlöslich in Alkohol (Polypeptid?), Zerstörung durch Kochen und Alkali.
519	<i>Mucifizierendes Hormon</i> .	Unbekannt.	Löslich in Alkohol, Pyridin, schwer in Aceton, unlöslich in Äther und Petroläther. Löslich in Wasser. In schwach saurer Lösung kochbeständig, unbeständig in alkalischer.
519	G. Pankreas. <i>Insulin</i> , Glucokinine. (Präparate: Pansekretin u. a.)	Unbekannt.	Hoehmolekularer Eiweißstoff. Löslich in Wasser, Alkohol und wasserhaltigem Eisessig. Unlöslich in anderen organischen Lösungsmitteln. Eiweißreaktionen.
523	H. Thymus. <i>Thymocrescin</i> (Präparate: Thymoglandol, Thy-mophysin, Thymocrescin, Thymo-Glandosan, Thymophorin, Thymototal u. a.)	Unbekannt.	—

Hormone (Fortsetzung).

Vorkommen	Biologische Wirkungen bzw. Mangelercheinungen	Physiologische Bestimmungsmethoden	Einheit, minimale Dosis
Im Hoden, in Män- nern. In männlichen Blütenteilen.	Ausbildung des männ- lichen Geschlechtsappa- rates. Ausfall: Rück- bildung der Geschlechts- organe und der sekun- dären Merkmale (Hahnenkamm).	Hahnenkammtest am kastrierten Hahn.	1 Hahneneinheit (H.E.) = 150 γ (BUTENANDT).
—	Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus, auf die Proliferation der Uterusschleimhaut und normalen Ablauf der Schwangerschaft. Bei Ausfall: Abort.	Histologische Be- stimmung am aus- geschnittenen Ute- rus des Kaninchens.	Kanincheneinheit.
Placenta.	—	—	1 Meerschweinchen- einheit (M.E.) = 0,035 mg.
—	—	—	—
—	—	—	—
LANGERHANSsche In- seln. Stoffe mit der Wirkung des Insulins in allen Organen des Körpers, im Harn, Hefe, Bakterien sowie einer Reihe von Pflanzen	Ausfall: Pankreas- diabetes, Glucosurie. Wirkung: Blutzucker- senkung. Bei Über- dosierung: Hypoglu- cämie.	Bestimmung des Blutzuckers am Kaninchen.	1 Internationale Einheit (I.E.) = 0,125 mg des internationalen Standardpräparats.
—	Bedeutung für das Wachstum des jugend- lichen Organismus (?)	—	—

senken sollen. Die calciumsenkende Substanz soll von der phosphorsenkenden verschieden sein.

Neuerdings beschreiben die Mitarbeiter von ASHER, STOTZER und ZENKLUSEN ein aktives Prinzip aus Thymus, das das Wachstum von Nagetieren fördert. Die von NITSCHKE beobachtete Einwirkung auf den Calcium- und Phosphorgehalt des Blutes haben letztgenannte Forscher nicht bestätigen können. Nach STOTZER und ZENKLUSEN ist das aktive Prinzip ein Polypeptid oder die Peptide sind Träger des Stoffes. Die eiweißhaltige Stammlösung gibt mit Sulfosalicylsäure, Essigsäure und Ammoniumsulfat Fällungen. Mit 90% Alkohol entsteht eine Fällung, die das Hormon mit einschließt. Mit MILLONS Reagens entsteht kein Niederschlag. Biuret-, Ninhydrin- und PAULYS Reaktion sind positiv.

Die eiweißfreien Hormonlösungen geben positive Biuret- und Ninhydrinreaktion, ebenso ist die Reaktion auf schwefelhaltige Aminosäuren und PAULYS Reaktion positiv. Die Xanthoproteinreaktion ist zweifelhaft, die Reaktion auf Tyrosin positiv, auf Tryptophan negativ.

Darstellung nach STOTZER und ZENKLUSEN. Man schüttelt frischen Thymus mit Aceton und extrahiert nach dem Trocknen die Fette mit Äther. Der Rückstand wird dann mit Wasser 4 Tage lang in der Kälte extrahiert und aus der wässrigen Lösung die Eiweißstoffe durch verdünnte Essigsäure ausgefällt. Man filtriert durch ein Tonfilter, um die letzten Reste Eiweiß zu entfernen. Über die *biologischen Bestimmungsmethoden* siehe STOTZER und ZENKLUSEN.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

- BUTENANDT, A.: Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Berlin 1931.
 GREVENSTUK u. LAQUEUR: Insulin. München 1925.
 GUGGENHEIM, M.: Die Chemie der Inkrete. Handbuch der inneren Sekretion von M. HIRSCH, Bd. 2, S. 36. Leipzig 1927.
 TRENDLENBURG, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. 1. Berlin 1929.
 ZONDEK, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931.
- ABDERHALDEN, E.: Einige Gedanken zum Problem der Hormon- und Vitaminwirkungen und der Beziehungen beider zueinander. Med. Klin. **16**, 523 (1933).
 — u. THIES: Weitere Studien über das Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. Hoppe-Seylers Z. **59**, 22 (1909).
 ABEL, J. J. (1): Crystalline insulin. Proc. nat. Acad. Sci. **12**, 132 (1926).
 — (2): Über den blutdruckerregenden Bestandteil der Nebenniere, das Epinephrin. Hoppe-Seylers Z. **28**, 318 (1899); Hopkins Hosp. Bull. **12**, 80 (1901); **12**, 337 (1902); **13**, 29 (1902) u. a.
 — and E. M. K. GEILING: Research on insulin. I. Is insulin an unstable sulphur compound? J. of Pharmacol. **25**, 423 (1925).
 — CH. ROUILLER u. E. M. K. GEILING: Further investigations on the oxytocic-pressor-diuretic principle of the infundibular portion of the pituitary gland. J. of Pharmacol. **22**, 289 (1923).
 ADAM, N. K., J. F. DANIELLI, E. C. DODDS, H. KING, G. F. MARRIAN, A. S. PARKES and O. ROSENHEIM. Nomenclature of the Oestrin-Group. Nature (Lond.) **132**, 205 (1933).
 ADDISON, TH.: On the constitutional and local effect of disease of the suprarenal bodies. London 1855. Deutsch von E. EBSTEIN: Klassiker der Medizin, 1912.
 ALDRICH, T. B. (1): A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland. Amer. J. Physiol. **4**, 457 (1901).

- ALDRICH, T. B. (2): Is adrenalin the active principle of the suprarenal gland? *Amer. J. Physiol.* **7**, 359 (1902).
- ALLEN, W. M.: The preparation of purified progesterin. *J. of biol. Chem.* **98**, 591 (1932); *Amer. J. Physiol.* **92**, 174, 612 (1930); **100**, 650 (1932).
- ALLEN, W. M. and G. W. CORNER: Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries under the influence of extracts of the corpus luteum. *Amer. J. Physiol.* **88**, 340 (1929).
- ALLEN, E. and E. A. DOISY: An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification and action on test animals. *J. amer. med. Assoc.* **81**, 819 (1923).
- ANNAU, E., S. HUSZAK, J. L. SVIRBELY and A. v. SZENT-GYÖRGYI: The function of the adrenal medulla. *J. of Physiol.* **76**, 181 (1932).
- ANSELMINO, K. I. u. F. HOFFMANN: Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. I. Nachweis, Darstellung und Eigenschaften des Hormons. *Klin. Wschr.* **10**, 2380 (1931).
- ARON: Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans les extraits de préhypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 974 (1931).
- ASCHHEIM, S., siehe B. ZONDEK.
- u. W. HOHLWEG: Über das Vorkommen östrogenen Wirkstoffe in Bitumen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933**, 12.
- u. B. ZONDEK: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. *Klin. Wschr.* **6**, 1322 (1927).
- BANTING, F. G. and C. H. BEST: Pancreatic extracts. *Commun. Acad. med. Toronto*, 7. Febr. 1922; *J. Labor. a. clin. Med.* **7**, 251, 464 (1922).
- — I. B. COLLIP, J. R. MACLEOD and E. C. NOBLE: The effect of pancreatic extracts (insulin) on normal rabbits. *J. Physiol.* **62**, 162 (1922).
- BAUER, E. E.: Über weibliche Sexualhormone bei einzelligen Tieren. *Arch. f. exper. Path.* **163**, 602 (1931).
- BAUMANN, E. u. E. ROOS: Über den Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Über die Wirkung des Thyrojodins. *Hoppe-Seylers Z.* **22**, 1 (1895—96).
- BERGMANN, E. u. F. STATHER: Umlagerung peptidähnlicher Stoffe. 7. Umwandlung eines cystinhaltigen Diketopiperazins. *Hoppe-Seylers Z.* **152**, 189 (1926).
- BEST, C. H.: Das Insulin. *Wien. med. Wschr.* **1932**, 2.
- BIEDL, A.: Innere Sekretion, 3. Aufl., I, S. 474. 1916.
- BROWN-SÉQUARD: Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux. *Arch. de Physiol.* **1889**, 651, 738.
- Nouveaux faits relatifs à l'injection sous-cutanée, chez l'homme, d'un liquide extrait de testicules de mammifères. *Arch. de Physiol.* **1890**, 201.
- BUTENANDT, A. (1): Über „Progynon“, ein krystallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturwiss.* **17**, 879 (1929); *Dtsch. med. Wschr.* **55**, 2171 (1929).
- (2): Über die Reindarstellung des Follikelhormons aus Schwangerenharn. *Hoppe-Seylers Z.* **191**, 127 (1930).
- (3): Über das Pregnandiol, einen neuen Sterinabkömmling aus Schwangerenharn. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **63**, 659 (1930).
- (4): Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone. *Z. angew. Chem.* **44**, 905 (1931).
- (5): Chemical constitution of the follicular and testicular hormones. *Nature (Lond.)* **130**, 238 (1932).
- (6): Zur Biologie und Chemie der Sexualhormone. *Naturwiss.* **21**, 49 (1933).
- u. F. HILDEBRANDT: Über ein zweites Hormonkrystallisat aus Schwangerenharn und seine physiologischen und chemischen Beziehungen zum krystallisierten Follikelhormon. *Hoppe-Seylers Z.* **199**, 243 (1931).
- u. H. JACOBI: Über die Darstellung eines krystallisierten pflanzlichen Tokokinins (Thelykinins) und seine Identifizierung mit dem weiblichen α -Follikelhormon. *Hoppe-Seylers Z.* **218**, 104 (1933).
- u. I. STÖRMER: Über isomere Follikelhormone. *Hoppe-Seylers Z.* **208**, 129 (1932).
- H. A. WEIDLICH u. H. THOMPSON: Neue Beiträge zur Konstitution des Follikelhormons. Vorläufige Mitteilung. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **66**, 601 (1933).

- BUDENANDT, A. u. E. v. ZIEGENER: Über die physiologische Wirksamkeit des krystallisierten weiblichen Sexualhormons im ALLEN-DOISY-Test. *Hoppe-Seylers Z.* 188, 1 (1930).
- CHEN, K. K. and H. JENSEN: Chemical studies of toad poisons. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 26, 378 (1930).
- CLAUBERG, C.: Zur Physiologie und Pathologie der Sexualhormone, im besonderen des Hormons des Corpus luteum. I. Der biologische Test für das Luteohormon (das spezifische Hormon des Corpus luteum) am infantilen Kaninchen. *Zbl. Gynäk.* 54, 2757 (1930).
- CLOSS, K.: The iodine content of commercial desiccated anterior pituitary preparations. *J. of Pharmacol.* 43, 131 (1931).
- COLLIP, J. B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. of biol. Chem.* 63, 395 (1925).
- F. G. BANTING, C. H. BEST and J. R. MACLEOD: Insulin. *Trans. roy. Soc. Canada* 16, 1 (1922). Siehe auch unter F. G. BANTING.
- J. S. L. BROWNE and D. L. THOMSON: The relation of emmenin to other estrogenic hormones. *J. of biol. Chem.* 97, Nr 1, 17 (1932).
- u. E. P. CLARK: Further studies on the physiological action of a parathyroid hormone. *J. of biol. Chem.* 64, 485 (1925). II. *Mitt. J. of biol. Chem.* 66, 133 (1925).
- COMESSATTI, G.: Beitrag zum chemischen Nachweis des Adrenalins im Blutserum. *Berl. klin. Wschr.* 48, 356 (1909).
- COOK, J. W., E. C. DODDS u. C. L. HEWETT: Synthetische brunsterregende Verbindungen. *Naturwiss.* 21, 287 (1933).
- CORNER, G. W. and W. M. ALLEN: Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestional proliferation) by extracts of the corpus luteum. *Amer. J. Physiol.* 88, 326 (1929).
- DAKIN, H. D.: The physiological action of synthetical substances allied to adrenalins. *J. of Physiol.* 32, *Proceed. XXXIV* (1905).
- DENIGÈS, G.: Sur une réaction générale des alcaloïdes à fonction phénolique d'origine végétale ou animale. *Bull. Soc. chim. France* (4) 19, 308 (1916).
- DINGEMANSE, E.: Über die Reinigung des Insulins. *Arch. f. exper. Path.* 128; *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* 1928, 44; *Arch. néerl. Physiol.* 12, 259 (1927).
- DE JONGH, KOBER u. LAQUEUR: Über krystallinisches Menformon. *Dtsch. med. Wschr.* 56, 301 (1930).
- DIRSCHERL, W.: (1) Untersuchung der Einheitlichkeit von Insulinpräparaten. *Hoppe-Seylers Z.* 202, 116 (1931).
- (2): Siehe K. FREUDENBERG.
- DOHRN, M., W. FAURE, H. POLL and W. BLOTEVOGEL: Tokokinine, Stoffe mit sexualhormonartiger Wirkung aus Pflanzenzellen. *Med. Klin.* 1926, 1417.
- DOISY, E. A.: On the purification and constitution of theelol. *J. of biol. Chem.* 99, 327 (1932).
- and THAYER: The preparation of theelol. *J. of biol. Chem.* 91, 641 (1931).
- VELER and THAYER (1): The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. *J. of biol. Chem.* 86, 499 (1930).
- — (2): The preparation of the crystalline follicular hormone: Theelin. *J. of biol. Chem.* 87, 358 (1930).
- DUDLEY, H. W.: On the active principles of the pituitary gland. *J. of Pharmacol.* 21, 103 (1923).
- and W. W. STARLING: Improvements in the preparation of insulin. *Biochemic. J.* 18, 147 (1924).
- DYKE, H. B. VAN and Z. WALLEN-LAWRENCE: On the growth promoting hormone of the pituitary body. *J. of Pharmacol.* 40, 413 (1930).
- EHRMANN, R.: Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. *Arch. f. exper. Path.* 53, 97 (1905).
- EICHEL, H.: *Diss. Heidelberg* 1932.
- EULER, U. S. v.: On the presence of „Novadrenin“ in suprarenal extracts. *J. of Physiol.* 78, 462 (1933).

- EVANS, H. M. u. J. A. LONG: I. Der Einfluß der Fütterung mit dem Vorderlappen der Hypophyse auf den Menstrualzyklus der Ratte. II. Der Einfluß des intraperitoneal beigebrachten Hypophysenvorderlappens auf Wachstum, Reife und Menstruationszyklen der Ratte. *Anat. Rec.* **21**, 62 (1921); *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **8**, 38 (1922).
- EVANS, K. MEYER and M. E. SIMPSON: Relation of prolactin to the anterior hypophyseal hormones. *Amer. J. Physiol.* **100**, 141 (1932).
- and M. E. SIMPSON: Hormones of the anterior hypophysis. *Amer. J. Physiol.* **98**, 511 (1931).
- — u. P. R. AUSTIN: Über die Hypophysensubstanz, die in Kombination mit Prolactin einen gesteigerten gonadotropen Effekt gibt. *Chem. Zbl.* **1933 II**, 895; *J. of exper. Med.* **57**, 897 (1933).
- EWING, A. J.: Some colour reactions of adrenine and allied bases. *J. of Physiol.* **40**, 317 (1910).
- FEVOLD, H. L., F. L. HISAW and MEYER: The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J. amer. chem. Soc.* **52**, 3340 (1930).
- — and S. L. LEONARD (1): The gonad stimulating and the luteinizing hormones of the anterior lobe of the hypophysis. *Amer. J. Physiol.* **97**, 291 (1931).
- — — (2): Hormones of the corpus luteum. The separation and purification of three active substances. *J. amer. chem. Soc.* **54**, 254 (1932).
- FISCHER, F. G. u. ERTEL: Zur Kenntnis der „Hypophysenvorderlappen-Hormone“ aus Schwangerenurin. *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 83 (1931).
- FLÄCHER, F. Z.: Über die Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten. *Hoppe-Seylers Z.* **58**, 189 (1908—09).
- FOLIN, O., W. B. CANNON and W. DENIS: A new colorimetric method for the determination of epinephrine. *J. of biol. Chem.* **13**, 477 (1913).
- FRÄNKEL, S. u. R. ALLERS: Über eine neue charakteristische Adrenalinreaktion. *Biochem. Z.* **18**, 40 (1909).
- FRANK, R. T. and J. ROSENBLUM: Physiological active substance contained in the placenta and in the corpus luteum. *Surg. etc.* **21**, 646 (1915).
- FREUDENBERG, K.: Siehe W. KUHN.
- u. W. DIRSCHERL: Insulin. 10. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 192 (1931 und früher)
- — H. EICHEL u. E. WEISS: Die Einwirkung proteolytischer Fermente auf Insulin *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 159 (1931).
- — u. H. EYER (1): Beiträge zur Chemie des Insulins. 5. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **187** 89 (1930).
- — — (2): Beiträge zur Chemie des Insulins. 8. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 128 (1931).
- FRIEDMANN, E.: Die Konstitution des Adrenalins. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **8**, 95 (1906).
- FRIEND, H.: A quantitative colour reaction given by adrenalin and urine. *J. of biol. Chem.* **57**, 497 (1932).
- FÜRTH, O. V. (1): Zur Kenntnis der brenzcatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. *Hoppe-Seylers Z.* **24**, 142 (1897); 2. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **26**, 15 (1898); 3. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **29**, 105 (1899).
- (2): Zur Kenntnis des Suprarenins (Adrenalins). *Mh. Chem.* **24**, 261 (1903).
- FUNK, C. and F. HARROW: The male hormone I. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 325 (1929); 4. Mitt. *Biochemic. J.* **24**, 1678 (1930).
- — and A. LEJWA: The male hormone II. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 569 (1929).
- GALLAGHER, T. F. and F. C. KOCH (1): The testicular hormone. *J. of biol. Chem.* **84**, 495 (1929).
- — (2): The quantitative assay for the testicular hormone by the comb growth reaction. *J. of Pharmacol.* **40**, 327 (1930).
- GIRARD, A., G. SANDULESCO, FRIDENSON, RUTGERS et GAUDEFROY (1): Sur une nouvelle hormone sexuelle cristallisée retirée de l'urine des juments gravides. *C. r. Acad. Sci. Paris* **194**, 909 (1932).
- — — — (2): Sur les hormones sexuelles cristallisées retirées de l'urine des juments gravides. *C. r. Acad. Sci. Paris* **194**, 1020 (1932).

- GLIMM, E. u. F. WADEHN: Weibliches Hormon in Hefe. *Biochem. Z.* **197**, 442 (1928).
- GUDERNATSCH, J. F.: Fütterungsversuche an Amphibienlarven. *Zbl. Physiol.* **26**, 323 (1912).
- GULLAND, J. M. and W. H. NEWTON: Te oxytocic principle of the posterior lobe of the pituitary gland. I. *Biochemic. J.* **26** 337 (1932).
- HARINGTON, C. R. (1): Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodothyroxine. *Biochemic. J.* **20**, 300 (1926).
- (2): Resolution of dl-thyroxine. *Biochemic. J.* **22**, 1429 (1928).
- and G. BARGER: Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochemic. J.* **21**, 169 (1927).
- HARTUNG, W. H.: Epinephrine and related compounds: Influence of structure on physiological activity. *Chem. Rev.* **9**, 390 (1931).
- HENLE, J.: Über das Gewebe der Nebennieren und der Hypophysis. *Z. ration. Med.* **24**, III. Reihe, 143 (1865).
- HOWELL, W. H.: The physiological effects of extracts of the hypophysis cerebri and infundibular body. *J. of exper. Med.* **3**, 245 (1898).
- JENSEN, H.: Siehe auch DU VIGNEAUD sowie O. WINTERSTEINER.
- and O. WINTERSTEINER: Studies on crystalline insulin. XIV. The isolation of glutamic acid. *J. of biol. Chem.* **97**, 93 (1932).
- — and GEILING: VIII. The isolation of crystalline insulin from fish islets (cod and pollock) and from pig's pancreas. The activity of crystalline insulin and further remarks on its preparation. *J. of Pharmacol.* **33**, 497 (1928).
- — and V. DU VIGNEAUD: IV. The isolation of arginine, histidine and leucine. *J. of Pharmacol.* **32**, 387 (1928).
- JORES, A.: Über das Melanophorenhormon. *Klin. Wschr.* **11**, 2116 (1932).
- JUNKMANN, K. u. W. SCHOELLER: Über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **11**, 1176 (1932).
- KAMM, O.: The dialysis of pituitary extracts. *Science (N. Y.)* **67**, 199 (1928).
- T. B. ALDRICH, J. W. GROTE, L. W. ROWE and E. P. BUGBEE: The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. I. The demonstration of the presence of two active principles. II. The separation of the two principles and their concentration in the form of potent solid preparations. *J. amer. chem. Soc.* **50**, 573 (1928).
- KENDALL, E. C.: Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid. *J. of biol. Chem.* **39**, 125 (1919).
- and OSTERBERG: The chemical identification of thyroxine. *J. of biol. Chem.* **40**, 265 (1919).
- KISCH, B.: (1) Untersuchungen über die Funktion des Interrenalorgans der Selachier. *Pflügers Arch.* **219**, 426 (1928).
- (2): Die Autokatalyse der Adrenalin oxydation. *Biochem. Z.* **220**, 84 (1930).
- KNAUS, H.: Zur Frage der Standardisation der Corpus luteum-Extrakte. *Arch. f. exper. Path.* **151**, 371 (1930); *Klin. Wschr.* **9**, 838 (1930).
- KOBER, S.: Eine colorimetrische Bestimmung des Brunsthormons (Menformon). *Biochem. Z.* **239**, 209 (1931).
- KÜHNAU, J. u. W. STEPP: Vitamine und Hormone. *Münch. med. Wschr.* **80**, 87 (1933).
- KUHN, W., H. EYER u. K. FREUDENBERG: Das optische Verhalten des Insulins und seiner Derivate. *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 97 (1931).
- KUTZ, R. L.: A method of assay of extracts containing the suprarenal cortical hormone. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 91 (1931).
- LÄWEN, A.: Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkungen von Suprarenin. *Arch. f. exper. Path.* **51**, 415 (1904).
- LAQUEUR, E.: siehe DINGEMANSE.
- J. FREUND, S. E. DE JONGH u. A. P. W. MÜNCH: Über männliches (Sexual-) Hormon. *Klin. Wschr.* **9**, 772, 1871 (1930).
- LELAND, J. P. and G. L. FOSTER: A method for the determination of thyroxine in the thyroid. *J. of biol. Chem.* **95**, 165 (1932).
- LÉPINE, R.: Sur la séparation des hormones sexuelles antagonistes dans les extraits du lobe antérieur de l'hypophyse. *C. r. Acad. Sci. Paris* **192**, 1127 (1931).

- LIEBEN, F.: Über die Zerstörung einiger Aminosäuren durch Belichten. *Biochem. Z.* **184**, 453 (1927).
- LOEB, L., R. B. BASSETT u. H. FRIEDMANN: Weitere Untersuchungen über die stimulierende Wirkung des Hypophysenvorderlappenextrakts auf die Schilddrüse. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 209 (1930).
- LOESER, A.: Methode zur Darstellung thyreotrop wirksamer Extrakte aus Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* **11**, 1271 (1932).
- LOEWE, S., F. LANGE u. E. SPOHR: Über weibliche Sexualhormone (Thelytropine). XII. Brunsterzeugende Stoffe (Thelykinine) als Erzeugnisse des Pflanzenreiches. *Biochem. Z.* **180**, 1 (1927).
- u. H. E. VOSS: Der Stand der Erfassung des männlichen Sexualhormons (Androkinins). *Klin. Wschr.* **9**, 481 (1930). *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, 204, 1256.
- LONG, J. A.: Siehe H. M. EVANS.
- MACCORQUODALE, D. W., L. LEVIN, S. A. THAYER and E. A. DOISY, The oxidation of theelin and some theelol derivatives. *J. of biol. Chem.* **101**, 753 (1933).
- MALONEY, P. J. and D. M. FINDLAY: Concentration of insulin by adsorption on benzoic acid. *J. of biol. Chem.* **57**, 359 (1923).
- MARRIAN, G. F.: The chemistry of oestrin. III. An improved method of preparation and the isolation of active crystalline material. *Biochemic. J.* **24**, 435 (1930). IV. The chemical nature of crystalline preparations. *Biochemic. J.* **24**, 1021 (1930).
- G. A. D. HASLEWOOD and B. SC. LOND: Observations on the constitution of the oestrus producing hormone. *Lancet* **1932**, 282.
- MERING, v. u. O. MINKOWSKI: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1890).
- MEYER, O. B.: Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. *Z. Biol.* **30**, 352 (1906).
- MINKOWSKI, O.: Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. f. exper. Path.* **31**, 85 (1893).
- MÖRNER, K. A. H.: Untersuchungen über die Proteinstoffe und die eiweißfällenden Substanzen des normalen Menschenharns. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **6**, 332 (1895).
- MOURIQUAND, G. et A. LEULIER: L'adrénaline existe-t-elle à l'état totalement libre dans les capsules surrenales fraîches? *C. r. Acad. Sci. Paris* **183**, 1353 (1926).
- NITSCHKE, A.: Darstellung zweier wirksamer und spezifischer Thymussubstanzen, ihr Einfluß auf Kalk- und Phosphatgehalt des Kaninchenserums. *Z. exper. Med.* **65**, 637 (1929).
- OLIVER, G. and E. A. SCHÄFER (1): On the physiological action of extract of the suprarenal capsules. *J. of Physiol.* **17**, Proceed. IX (1895).
- — (2): The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *J. of Physiol.* **18**, 230 (1895).
- — (3): On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J. of Physiol.* **18**, 277 (1895).
- OSWALD, A. (1): Weiteres über das Thyreoglobulin. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **2**, 545 (1902).
- (2): Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. *Hoppe-Seylers Z.* **82**, 121 (1901).
- PAAL, H.: Über Hormothyrin, das schilddrüsenanregende Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **10**, 2172 (1931).
- PARKES, A. S.: The internal secretions of the ovary. London and New York 1929.
- PAULY, H.: Zur Kenntnis des Adrenalins. I. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **36**, 2944 (1903). II. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **37**, 1388 (1904).
- PÉZARD, A. (1): siehe H. BUSQUET: Détermination ou retour des caractères de masculinité chez les chapons et les vieux coqs par le sérum de jeunes animaux mâles. Activation du sérum par injection préalable au jeune mâle de sérum de vieil animal. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 1463 (1927).
- (2): Thèse de doctorat ès sciences Paris 1918.
- ROSIN, H.: Über den Begriff Herzhormon. *Erwiderung. Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 1771.
- SCHÄFER, E. A. and S. VINCENT: The physiological effects of extracts of the pituitary body. *J. of Physiol.* **25**, 87 (1899).

- SCHOELLER, W. u. M. GEHRKE: Zur Standardisierung des männlichen Sexualhormons. Wien. Arch. inn. Med. **21**, 329 (1931).
- SCHWENK, E. u. F. HILDEBRANDT: Ein neues isomeres Follikelhormon aus Stutenharn. Naturwiss. **20**, 658 (1932).
- SCHWERDTFEGER, H.: Beiträge zum Vorkommen und zur Wirkung der weiblichen Sexualhormone. Arch. f. exper. Path. **163**, 487 (1931).
- SEITZ, L., H. WINTZ u. L. FINGERHUT: Über die biologische Funktion des Corpus luteum, seine chemischen Bestandteile und deren therapeutische Verwendung bei Unregelmäßigkeiten der Menstruation. Münch. med. Wschr. **16**, 1657, 1734 (1924).
- SOMOGYI, M., E. A. DOISY and P. A. SHAFFER: On the preparation of insulin. J. of biol. Chem. **60**, 31 (1924).
- STERN, L. u. F. BATELLI: Gewinnung von Hormonen aus Drüsen mit innerer Sekretion. Chem. Zbl. **1926 II**, 1665.
- STOCKARD, C. R. and G. N. PAPANICOLAOU: The existence of a typical oestrus cycle in the guinea-pig. Amer. J. Anat. **22**, 225 (1917).
- STOLZ, F.: Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzcatechin. Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4149 (1905).
- STOTZER: Fortgesetzte Untersuchungen über die Wirkungsweise des Thymocrescins. Biochem. Z. **234**, 1 (1931).
- SULLIVAN, M. X. u. M. J. SMITH: Lose gebundener Schwefel in Hypophysenextrakten. Chem. Zbl. **1928 II**, 2657.
- SWINGLE, W. W. and J. J. PFIFFNER: Studies on the adrenal cortex. I. The effect of a lipid fraction upon the life-span of adrenal-ectomized cats. Amer. J. Physiol. **96**, 153 (1931). IV. Further observations on the preparation and chemical properties of the cortical hormone. Amer. J. Physiol. **98**, 144 (1931).
- — and B. WEBSTER: Effect of adrenal cortical hormone upon respiratory metabolism of adrenalectomized cats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 728, 1021 (1931).
- THE SVEDBERG: Determination of the molecular weight of insulin. Nature (Lond.) **127**, 438 (1931).
- SZENT-GYÖRGYI, A. v. (1): Vitamin C, Adrenalin und Nebenniere. Dtsch. med. Wschr. **58**, 852 (1932).
- (2): siehe E. ANNAU.
- SZYMONOWICZ, L.: Bull. internat. Acad. Sci. Cracovie, classe sci. math. et nat., **1895**, 56.
- TAKAMINE, J.: The isolation of the active principle of the suprarenal gland. J. of Physiol. **27**, Proceed. XXXIX (1901—02).
- THOMSON, D. L. and J. B. COLLIP: The parathyroid glands. Physiologic. Rev. **12**, 309 (1932).
- TRENDELENBURG, P. (1): Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut, sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion. Arch. f. exper. Path. **63**, 161 (1910).
- (2): Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut. Arch. f. exper. Path. **79**, 154 (1915).
- TWEEDY, W. R.: Studies on the plasma calcium-raising principle of bovine parathyroid glands. I. A method of preparation and some observations on the yield, solubility and stability of the product. J. of biol. Chem. **88**, 649 (1928).
- and J. J. SMULLEN: II. Attempts at purification. J. of biol. Chem. **92**, Proceed LV (1931).
- and M. TORIGOE: Chemical studies on a parathyroid hormone. J. of biol. Chem. **99**, 155 (1932).
- VIGNEAUD, V. DU, siehe auch H. JENSEN und O. WINTERSTEINER:.
- H. JENSEN and O. WINTERSTEINER: Studies on crystalline insulin. III. Further observations on the crystallisation of insulin and on the nature of the sulfur linkage. The isolation of cystine and tyrosine from hydrolyzed crystalline insulin. J. of Pharmacol. **32**, 367 (1928).
- VULPIAN, A.: Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. C. r. Soc. Biol. Paris **43**, 663 (1856).
- WEHBFRITZ, E. u. E. GERHAKE: Über das Vorkommen von Wachstumsstoffen im Schwangerenurin. Klin. Wschr. **11**, 1106 (1932).

- WINTERSTEINER, O., V. DU VIGNEAUD and H. JENSEN: Studies on crystalline insulin. V. The distribution of nitrogen in crystalline insulin. *J. of Pharmacol.* **32**, 397 (1928).
- ZENKLUSEN, A.: Fortgesetzte Untersuchungen über Thymocrescin. *Biochem. Z.* **252**, 309 (1932).
- ZONDEK, B. (1): Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens. I. Wachstumshormon, Follikelreifungshormon (Prolan A), Luteinisierungshormon (Prolan B), Stoffwechselformon? *Klin. Wschr.* **9**, 245 (1930).
- ZONDEK, B. (2): IV. Darstellung des Follikelreifungshormons (Prolan A). Methodik der klinischen Harnanalyse zum Nachweis des Prolan. *Klin. Wschr.* **9**, 1207 (1930).
- (3): Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier. Gleichzeitig ein Beitrag zur Chemie des weiblichen Sexualhormons (Folliculin). *Klin. Wschr.* **9**, 2285 (1930); *Zbl. Gynäk.* **55**, 1 (1931).
- (4): Beschleunigte hormonale Schwangerschaftsreaktion. Äther-Zuckermethode. *Klin. Wschr.* **10**, 1484 (1931).
- (5): Über die Rückbildung der durch Prolan erzeugten Ovarialveränderungen. *Klin. Wschr.* **12**, 855 (1933).
- u. S. ASCHHEIM: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Darstellung, Eigenschaften, biologische Wirkungen. *Klin. Wschr.* **7**, 831 (1928).
- u. H. KROHN (1): Ein Hormon der Hypophyse. Zwischenlappenhormon (Intermedin). *Naturwiss.* **1932**, 134.
- — (2): Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). I. Die Rotfärbung der Elritze als Testobjekt. *Klin. Wschr.* **11**, 405 (1932). II. Intermedin im Organismus (Hypophyse, Gehirn). *Klin. Wschr.* **11**, 849 (1932). III. Zur Chemie, Darstellung und Biologie des Intermedins. *Klin. Wschr.* **11**, 1293 (1932).
- H. SCHEIBLER u. W. KRABBE: Zur Reindarstellung des gonadotropen Hormons (Prolan). *Biochem. Z.* **258**, 102 (1933).
- ZUELZER, G.: Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Vorläufige Mitteilung. *Z. f. exper. Path.* **5**, 307 (1908).
- M. DOHRN u. A. MARXER: Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, Nr 32.

X. A critical review of investigations of allergic diseases.

By

ARTHUR F. COCA - New York.

With 2 figures.

Contents.

	Page
Introduction	538
Allergic diseases — three clinical groups	538
Atopy — relation to anaphylaxis	539
Hereditary influence in atopy	539
Influence of heredity upon the numerical incidence of atopy among the children of atopic persons, p. 539. Conditions essential to a proper study of the hereditary factor in atopy, p. 542. Influence of heredity upon the age of onset of atopic symptoms, p. 542. Influence of heredity upon the clinical form of atopic sensitivity, p. 545. The atopic reagins, p. 546. Comparison of atopic reagins with the corresponding precipitins, p. 547. Influence of heredity upon the production of atopic reagins, p. 549.	
Contact dermatitis	551
General serum reactions	552
Serum disease, p. 552. Difficulties of the theory of PIRQUET and SCHICK, p. 552. An alternate theory, p. 555. "Serum disease" in animals, p. 556. The atopic serum reaction, p. 557. The foreign protein reaction, p. 558. Practical considerations, p. 558.	

Introduction.

In accepting Professor WEICHARDT's invitation to prepare a review of the recent literature upon the subject of specific sensitiveness, I have come to the conclusion that the most profitable plan will be to limit the inquiry to the subject of the allergic diseases and to make reference to the experimental condition of the lower animals known as anaphylaxis only by way of comparison or contrast. Detailed consideration of anaphylaxis, moreover, has been made wholly unnecessary by the thoroughness of the admirable series of monographs by ROBERT DOERR.

Allergic diseases.

The present state of our knowledge of the diseases of specific sensitiveness requires their tentative classification, and the justification for this formal separation will be presented in the following discussion.

It will be seen that on account of certain exceptions to the usual findings with respect to the several categories, which are to be described it is not possible to define their boundaries dogmatically. However, the existence of those exceptions no more impairs the practical usefulness of the classification than do similar exceptions in the differentiation of other biological phenomena. It is

true that final definitions must await final knowledge but it is not less true that provisional differentiation is essential to scientific progress.

The different clinical groups to be considered are (1) the hereditary group (asthma, hay fever, et cetera) which has been designated collectively as *atopy*; (2) contact dermatitis; (3) serum disease and drug allergy.

Atopy.

Atopy (*ἀτοπία* — a strange disease). This category comprises the hereditary manifestations of allergy — bronchial asthma, hay fever, eczema¹ and others. In the present review evidence will be found indicating the following relationship between atopic and anaphylactic sensitivity.

(1) Active anaphylactic sensitiveness is experimentally established in susceptible animals by suitable parenteral contact with any “good” antigen; less easily with a “poor” antigen. Active atopic sensitiveness is established in an atopic person merely by natural, that is by quantitatively uncontrolled contact with a certain substance or group of substances the selection of which (from “poor” antigens more frequently than from “good” antigens) is predetermined by heredity. It cannot be induced, even by artificial contact, in persons not subject to the atopic hereditary influence.

(2) The antibodies which are responsible for the state of anaphylactic sensitivity in animals, so far as they have been studied, possess the essential properties of precipitin and are generally believed to be identical with precipitin; they can be produced by human beings, but have not been shown to be responsible for any human allergic disease.

The atopic antibodies (reagins) are peculiar to human beings; they have not been found in lower animals and are incapable of passively sensitizing guinea pigs.

They represent “Doppelgänger” (R. OTTO) of the corresponding precipitins from which they differ in several ways. (See pages 547—549.)

The hereditary influence in atopy.

The controlling influence of heredity as the primary etiologic factor in atopic hypersensitiveness has been amply demonstrated; it is exhibited in the following different ways:

- (1) The stronger the influence the greater the number of the affected offspring.
- (2) The stronger the influence the earlier the age at which the affected children begin to show the symptoms.
- (3) The clinical form of the sensitivity (asthma, hay fever, etc.) is, to some extent at least, determined by heredity.
- (4) The typical production of atopic reagins (antibodies) is subject to the atopic hereditary influence.

1. The influence of heredity upon the numerical incidence of atopy among the children of atopic persons. After a period of about half a century in which

¹ In using the term atopic eczema (shortened in some places in this paper to eczema). I am aware that the word is commonly applied to very different conditions among which is the one that we describe under the heading contact dermatitis. It would be helpful if the dermatologists would unite in giving the hereditary condition a suitable designation.

the hereditary nature of hay fever was being surmised from casual observations, this question was attacked statistically on a large scale by COOKE and VANDER VEER. These investigators assumed that all of the clinical manifestations of allergy were subject to the same hereditary influence and so included contact dermatitis in their questionnaire; they also included cases of "vernal catarrh" with unknown etiology and some of urticaria of unknown cause. However, the number of cases in which these non-atopic or possibly non-atopic conditions were the only ground of their inclusion in the atopic group was too small to affect the result of the calculations materially.

The investigation, otherwise, was conducted under favorable circumstances. The subjects were of all ages and of both sexes; they were private patients of good intelligence (that is, with an understanding of the nature of the questions) and for the greater part native Americans having personal knowledge of their relatives, and having frequent contact with the more common excitants of asthma and hay fever (including of course ragweed pollen, which is not produced in Northern Europe).

The inquiry as to the incidence of hypersensitiveness among the children of affected persons was made in 226 families which included 851 children.

In 26 families, hypersensitiveness was exhibited by both the paternal and the maternal sides and at the time of the inquiry 39 or 55,7 per cent of the 70 children were subjects of hypersensitiveness. The average age of the 70 children was 23. From the curve of the age of onset of symptoms in affected children under a bilateral hereditary influence, such as that shown on page 543, it can be estimated that after the age of 23 an additional 8,2 children could be expected to exhibit symptoms making a total of 47,2 or 67,5 per cent.

In 52 families a history of atopic hypersensitiveness was found on only one side and 77 or 51,3 per cent of the 150 children showed symptoms. The average age of all the children was 27,5. By reference to the curve of the age of onset of symptoms under a unilateral hereditary influence it was calculated that after the age of 27,5, 14,2 more children would begin to show symptoms making a total of 91,2 affected children or 60,8 per cent.

The later study by SPAIN and COOKE was conducted upon 323 families including 1038 children. These authors excluded from their investigation all clinical forms of allergy excepting hay fever and asthma; and they excluded also patients from whom complete family histories could not be obtained.

Whether on account of these limitations or because of more successful questioning of the subjects of the inquiry, the results of this study more closely approximate the expectancy on the basis of the authors' hypothesis that the atopic character is a mendelian dominant.

In 32 families on which both sides showed the trait, there were 83 children, 71,6 per cent of whom could be estimated as atopic; and in 211 families in which only one side showed the trait there were 666 children, 56,1 per cent were estimated as atopic. Thus, the percentage of affected children under a bilateral hereditary influence increased toward the theoretical 75, while that of the affected children under a unilateral influence decreased toward the theoretical 50.

JUNE ADKINSON studied the inheritance of hypersensitiveness in the families of 400 cases of bronchial asthma. In agreement with COOKE and VANDER VEER,

this writer concluded that asthma is inherited from the family of either parent and that sensitization to specific proteins is not transmitted from parent to child. But her results differed from those of COOKE and VANDER VEER in the following two points. (a) She thought that *all* the children subject to a bilateral influence (both parents affected) tend to develop the condition. An analysis of the pertinent protocols of COOKE and VANDER VEER and also the later ones of SPAIN and COOKE shows an incidence of 65,2 per cent and 78 per cent respectively of affected children when both parents are affected.

The data from the report of COOKE and VANDER VEER are derived from 22 families in which there were 56 children of an average age of 19,4 years. Of these 56 children, 30 were actually affected at the time of their examination and since under a bilateral atopic hereditary influence these authors had found that 82,1 per cent of the affected children had begun to exhibit symptoms at the age of 20 years it can be estimated that 36,5 children or 65,2 per cent can be considered as atopic. The similar data of SPAIN and COOKE are drawn from only 8 families with 18 children of an average age of 20. 13 were affected.

If these two sets of figures are combined the estimated percentage of affected children is found to be about 68 which is slightly less than the combined percentage when those families are included in which one of the parents was apparently not affected but had relatives who were.

(b) ADKINSON states that where one parent is affected while the other parent is normal and the trait is not found in the normal parent's family, "all of the children are normal but simplex"; this is in disagreement with the findings of COOKE and his co-workers who report 474 such families having 816 children, of whom 398 were affected.

Both of these reported findings of ADKINSON would, if confirmed, point to a recessive quality of the hereditary factor, and that writer actually drew this conclusion from them, but both of her findings are directly contradicted by the findings of COOKE and his collaborators.

SPAIN and COOKE remark that if the atopic trait is recessive then under a bilateral family influence all of the offspring should be expected to exhibit it; whereas only about 70 per cent could be shown to be affected.

The strongest argument in favor of ADKINSON's view is the occurrence of atopic sensitivity in persons in whose ancestry the trait can not be found by mere questioning of the parents or their relatives.

SPAIN and COOKE recognize the difficulty with respect to their hereditary theory which is presented by these cases. They remark: "The fact that 41 per cent of 462 cases give a negative (family) history, certainly demands some explanation."

It seems worthwhile to quote their explanation in full:

"In the first place, the absence of a positive antecedent history is in no sense as definite and conclusive, as the presence of a positive history. It is quite definite that, in a certain percentage of the cases, the history is faulty, due to the ignorance of the patient; either he does not know of the existence of a clinical hypersensitiveness among his antecedents; or the hypersensitiveness in the antecedent was never made manifest clinically because of lack of contact with the specific atopen; or the hypersensitive condition was clinically so mild and insignificant as to escape attention. In the second place, it must be borne in mind that the cases with negative history included in this series, are of necessity a self-selected group as they became patients because of their clinical hypersensitive condition.

In an earlier paragraph under Incidence, it was shown that among 119 unselected individuals representing the general population there were only 2 (1.7 per cent) that were clinically atopic and yet had a negative antecedent history. From this fact, it is calculated the 192 cases with a negative history, in the present series represent the selected group from among 11,500 individuals of the general population."

Reference to this explanation is omitted by BRAY in his statement that "when the inheritance . . . was entirely negative 41.1 per cent (were affected)." This misleading statement seems in part to be the basis of his conclusion that "the conditions of chromosomal inheritance are not fulfilled in these cases".

Conditions essential to a proper study of the hereditary factor in atopy. The existence of the atopic trait in a person is usually detected by the occurrence of typical atopic symptoms, which are produced by natural contact with the specific excitant of them. If the atopic person never comes in contact with the potential excitant of his latent atopic disease he usually will not be recognized as belonging in the category of atopic persons.

Hence, the descendants of atopic persons living their whole lives in a tropical country where the hay fever producing plants do not grow and where the usual domestic animals are not found, are much less likely to exhibit atopic symptoms than would be the case in the land of their ancestors. In such conditions the study of the hereditary factor in atopy would be impracticable.

For the same reason such a study is seriously handicapped in European countries where the hay fever producing Ambrosiaceae are not found or grow in such small number as not to cause hay fever.

The importance of this consideration is seen in the following figures taken from the protocols of COOKE and VANDER VEER and of SPAIN and COOKE.

	All patients	Patients sensitive only to pollen of Ambrosia
COOKE and VANDER VEER	625	212
SPAIN and COOKE	439	126
	1064	338

These figures show that if these 1064 patients resided in Europe nearly one third of them would not be recognized as atopic. This circumstance reveals a practically prohibitive disadvantage to a genetic study of atopy in Europe.

2. *The influence of heredity upon the age of onset of atopic symptoms.* This phenomenon was first revealed in the report of COOKE and VANDER VEER and was confirmed in the study of SPAIN and COOKE; it is graphically shown in the chart which has been taken from the original papers just mentioned.

It is seen that of the children subject to a bilateral hereditary influence the great majority have begun to exhibit symptoms by the age of 10 whereas the majority of affected children subject to an hereditary influence which is not apparent in the family history have not begun to show symptoms till the age of 20 or later. The curve of the age of onset of symptoms in children subject to a unilateral hereditary influence runs an intermediary course.

In his study of 1000 cases of asthma and hay fever, BALYEAT confirmed in principle the findings of COOKE and VANDER VEER and SPAIN as to the influence

of heredity upon the age of onset of atopic symptoms. 60 of his cases presented a bilateral family history and of these 23 or 38,3 per cent exhibited atopic symptoms during the first 5 years and 13 or 21,6 per cent began to show symptoms between the ages of 5 and 10 years. These figures are comparable with 36,3 and 29,9 per cent respectively of COOKE and VANDER VEER and with 52,9 and 26,4 per cent of SPAIN and COOKE.

More recently, BALYEAT has published the report of a study of the influence of heredity in 181 cases of atopic eczema. Of these 12,3 per cent gave a bilateral positive family history and 64,3 per cent gave a unilateral positive family history. The family history of atopy was negative in only 23,4 per cent of the cases contrasted with the 39,9 per cent and 41,6 per cent found by BALYEAT and by SPAIN and COOKE respectively among the large series of asthma and hay fever subjects referred to above.

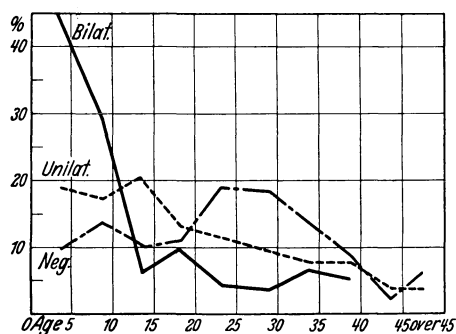


Fig. 1. Chart showing the curves of the age of onset of atopic symptoms (hay-fever or asthma) in persons subject to a bilateral or a unilateral hereditary influence and those with a negative family history. (From COCA, walzer and THOMMEN, asthma and hay fever in theory and practice, C. C. THOMAS.)

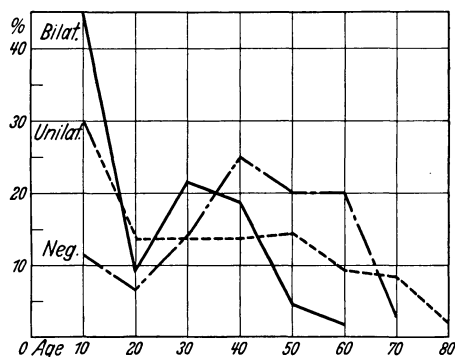


Fig. 2. Chart showing the curves of the age of onset of symptoms of atopic eczema in those with a bilateral, unilateral and negative family history of atopy. (Plotted from data in article by R. M. BALYEAT.) Courtesy of W. J. Prior Company, Hagerstown, Md. U.S.A.

In this study BALYEAT has included a table showing the age of onset of the symptoms of eczema in the 181 subjects who are also grouped according to whether the family history of atopic sensitivity (asthma, hay fever, eczema, urticaria, migraine) was bilateral, unilateral or negative. He did not compare his findings with the analogous ones of COOKE and VANDER VEER and SPAIN and COOKE, but this comparison has been made by the writer by means of curves plotted from BALYEAT's figures in the revision of the Chapter on Hypersensitiveness in TICE's Practice of Medicine. These curves are reproduced here in Figure 2 and their similarity to those obtained by SPAIN and COOKE in asthma and hay fever, which are reproduced in Figure 1, can be readily seen.

There is the early appearance of symptoms in the children that are subject to a bilateral hereditary influence, a late appearance of symptoms in the majority of those in whom the hereditary influence was not apparent in the antecedents, and the intermediary course of the curve of the age of onset of symptoms under a unilateral hereditary influence.

I have pointed out an important corollary to the demonstrated hereditary influence upon the age of onset of atopic symptoms. The characteristic differences in the curves of the age of onset under the three quantitative categories

of the hereditary factor show that "under conditions that permit adequate contact with the excitant, the date of onset of atopic symptoms is determined, in some way, by heredity *for each atopic individual*. In other words, the date at which an atopic individual will begin to experience atopic symptoms is usually predetermined in the inheritance".

Furthermore, since some atopic persons become sensitive to only a single substance the tendency to acquire the sensitivity to that substance must also be determined primarily by heredity and only secondarily by contact. This principle has been confirmed by the common observation that after equal contact with similar excitants (for example different pollens) over long periods of time one hay fever subject becomes sensitive only to grass pollens, another only to ragweed pollen, a third only to a tree pollen; and it has been strengthened by the recently reported experiments of M. BRUNNER who attempted to induce reagin production in atopic persons by injecting them over long periods of time with considerable quantities of atopic excitants to which they were not naturally sensitive.

BRUNNER's paper was read before the Society for the Study of Asthma and Allied Conditions at its annual meeting in Atlantic City, April 30, 1932. The paper has not yet been printed and Dr. BRUNNER permits me to include in this article the following tabular protocol of his observations (see Table 1).

BRUNNER selected two animal epithelia, one food and a common constituent of face powder — all typical excitants of atopic hypersensitiveness. The injections were continued over an average period of 16 weeks.

Most persons, whether of atopic lineage or not, produce anti-ascaris reagins after sufficient contact with these round worms or their extracts and in three of his series BRUNNER included injections of ascaris extract in order to see whether these persons perhaps lacked this function. Two of these individuals developed anti-ascaris reagins in 4 and 16 weeks respectively but failed to produce reagins to the typical atopens rabbit dandruff and orris (12 weeks) or to egg (10 weeks). The third person produced no reagins to ascaris (14 weeks) nor to egg (20 weeks), nor to cat dandruff (18 weeks).

In one instance (case 5) in which extract of orris root was injected over a period of 17 weeks, a negative skin reactivity to orris became positive, and reagins were demonstrated with the PRAUSNITZ-KUESTNER technic. This state, however, lasted only 2 to 3 months, when the skin reaction again became negative — the injections having been discontinued. During the period of skin sensitivity the patient experienced for the first time an attack of asthma upon inhaling powdered orris root.

3. *The influence of heredity upon the clinical form of the sensitivity.* Several observations have pointed to *an abnormal state of irritability of the various atopic shock organs as an essential factor in the establishment of the clinical expressions of atopy*. One of these is the finding of the atopic antibodies (reagins) in the blood of persons of atopic lineage previous to the actual onset of symptoms which occurred later. Another is the experience of BRUNNER and WALZER that when a certain quantity of ascaris extract was injected into ascaris skin-sensitive persons whose blood contained anti-ascaris reagins, the atopic (asthmatic) persons suffered a constitutional reaction (asthma) whereas the non-atopic persons showed only a local reaction (swelling, urticaria, hyperemia).

Table 1. Protocol of BRUNNER's experiments carried out on atopic persons in the attempt to induce reagin production to typical atopens to which these persons were not naturally sensitive.

Case Number	Age	Atopic Family History	Atopic Personal History	Clinical Symptoms	Natural Specific Sensitivity	Atopen Injected	Concentration of Atopen mgm. N per cc.	Number of Injections	Size of Dose mgm. N	Total Quantity Injected mgm. N	Number of Weeks Injected	Final Skin Test with Solution .1 mgm. N per cc.
1	43	Denied	Pos.	H. F. ¹	Ragweed	Orris	.1	11	.1— .2	1.9	11	Neg.
2	32	"	"	H. F.	Ragweed	Rab. Ep. ³	.1	11	.1— .2	1.9	11	"
3	40	"	"	H. F.	Ragweed	Orris	.1	14	.1— .4	3.7	18	"
4	12	"	"	H. F.	Pollen	Rab. Ep.	.1	14	.1— .4	3.7	18	"
5	17	Pos.	"	H. F.	Ragweed	Orris	.1	12	.1— .3	2.5	16	"
6	33	"	"	H. F.	Timothy	Rab. Ep.	.1	12	.1— .3	2.5	16	"
7	35	Denied	"	V. M. R. ²	Chick. Ep.	Orris	.1	20	.1— .5	2.6	9	"
8	55	"	Neg.	Asthma	Dust	Rab. Ep.	.1	20	.1— .5	5.7	20	"
9	35	"	"	Asthma	Goat Ep.	Orris	.1	15	.1— .6	6.3	17	Pos. ⁴
10	22	"	Pos.	H. F.	Ragweed	Rab. Ep.	.1	19	.1— .2	18.1	24	Neg.
11	38	"	Neg.	Asthma	Orris	Egg	.1	16	1.— 2.	18.0	23	"
12	30	"	Pos.	H. F.	Ragweed	Egg	.1	16	.1— .5	4.5	23	"
13	51	"	"	Asthma	Rab. Ep.	Rab. Ep.	.1	16	.1— .5	4.2	10	"
14	30	Pos.	"	H. F.	Asthmat. Bronch.	Neg. ⁵	.1	48	.5— 2.0	64.5	32	"
15	25	Denied	"	V. M. R.	Asthmat. Bronch.	Neg.	.1	16	1.0	16.0	10	"
							.1	16	.1— .5	4.2	10	"
							.1	16	.1— .5	4.2	10	"
							.1	16	.1— .5	4.2	10	"
							.1	14	.1— .3	3.3	17	"
							.1	14	.1— .3	3.3	17	"
							.1	14	.1— .3	3.3	17	"
							.01	10	.1— 1.0	7.1	17	"
							.01	6	.1— .4	1.5	4	Pos.
							.1	6	.1— .2	.9	16	"
							.1	10	1.— 2.0	10.0	10	Neg.
							.1	4	.1	.4	4	Pos.
							.1	11	.1— .3	2.6	12	Neg.
							.1	11	.1— .3	2.6	12	"
							.01	7	.1— 1.	3.6	5	"
							.1	10	.1— .4	2.4	9	"
							.1	32	1.— 2.	36.5	20	"
							.1	25	.1— 1.	22.3	18	"

Still another observation of the same significance is the well known fact that during the pollen season some pollen sensitive persons exhibit no nasal symptoms but only conjunctival reaction (congestion, itching, lacrymation), others show no eye symptoms but the usual ones of rhinitis, while others suffer only asthmatic symptoms.

¹ H. F. Hay Fever. ² V. M. R. Vasomotor Rhinitis. ³ Rab. Ep. Rabbit Epithelium. ⁴ Reaction Transferred by PRAUSNITZ-KUESTNER experiment. ⁵ No specific excitant found by skin test.

The exposure of these three categories of pollen-sensitive persons to contact with the air-borne excitants of their symptoms, during the pollinating season, is identical and there are no conceivable anatomical differences which could explain the different localization of the symptoms. Furthermore, the atopic antibodies are present in the blood of the three categories and they are presumably identical in quality. For these reasons and in view of the demonstrated hereditary nature of pollen sensitivity in human beings it seems probable that the differences in the clinical manifestations of hypersensitiveness to the pollen atopen expresses an hereditary influence upon the shock organs, which is exerted in widely different degree in the several localities. This conclusion is supported by direct evidence which was collected by CLARKE, DONNALLY and COCA and which was summarized by them in the table (Table 2) shown below.

Table 2.

	Pure hay fever subjects having		Pure asthmatic subjects having	
	Pure hay fever antecedents	Pure asthmatic antecedents	Pure asthmatic antecedents	Pure hay fever antecedents
J. A. C.	35	24	66	7
H. H. D.	13	10	18	11
COOKE and VANDER VEER	50	31	13	6
SPAIN and COOKE	60	28	49	10
Total	158	93	146	34

It is seen that there are many more pure hay fever subjects having a pure hay fever ancestry than there were those having a pure asthmatic ancestry; and there were more than four times as many pure asthmatic persons having a pure asthmatic ancestry than there were those having a pure hay fever ancestry. These results indicate that the clinical form of atopy is determined by heredity.

It may be worthwhile to point out that the data forming the basis of this study were collected from four different series of cases in three widely different localities and, furthermore, to record the fact that they were collected with no thought of the analysis to which they were later to be subjected by the authors mentioned.

Additional striking evidence of the same purport as that which has just been presented is available in the fact that some food sensitive subjects suffer only gastro-intestinal symptoms after eating the offending food, others only headache and still others only eczema. In consideration of the portal of entry of the excitant, it is not conceivable that the three shock organs involved in the three cases mentioned are all equally susceptible to the allergic insult in all three cases, because if this were the case all of them would have gastro-intestinal symptoms.

4. *The atopic reagins.* PRAUSNITZ and KUESTNER, in their well known experiments, were able to demonstrate the passive sensitization of the human skin (P) to fish by the intracutaneous injection of the serum of a person (K)

who was himself sensitive to fish. This fundamental experiment was confirmed by DE BESCHE.

With the use of the PRAUSNITZ-KUESTNER method, it has been found that this passively sensitizing property of the serum is almost always demonstrable in atopic persons who are sensitive to an antigenic substance, and that it depends upon the presence of specific antibodies ("atopic reagins" COCA and GROVE) which differ from the corresponding human precipitin in several ways.

(a) The reagins are distinctly more susceptible to heat ($1/2$ hour at 56° C) than are the corresponding precipitins (COCA and GROVE; W. JADASSOHN).

(b) By the usual criteria and technical methods the atopic reagins are incapable of specific precipitation of the respective antigens.

(c) In the guinea pig that has been passively sensitized with a precipitating serum a repeated anaphylactic reaction cannot be induced with the same dose of antigen but only by a multiple of the dose which produced the first reaction.

This multiple is constant for the same serum but differs in different sera (COCA and KOSAKAI, WALZER and GROVE).

The atopic reagin, on the other hand, is capable of two or even three reactions with the same quantity of the respective atopen¹. The demonstration of this fact can be made in the following manner: one tenth of a cubic centimeter of the serum of a hay fever subject is mixed with a quantity of pollen extract which must be many times less than that capable of completely neutralizing the contained reagins; after the mixture has stood for 24 hours it is injected into the skin of a normal person; one or two days later (after the traumatic effect of the injection has subsided) the same quantity of the extract is injected into the same skin site and this injection will cause the local development of a wheal, usually with erythema; if this test is repeated after another day or two, with the same dose of pollen extract, a second reaction may be produced, which is usually less than the preceding one.

(d) SCHLOSS and his co-workers have shown that egg or milk-precipitating sera of children that have received these proteins in their food are capable of passively sensitizing the uterine muscle of the guinea pig (Dale technic). The atopic reagins lack this property (FLOOD, COOKE and COCA, PRAUSNITZ and KUESTNER; COCA and GROVE and especially SPAIN and COOKE).

(e) The skin-sensitizing property of the reagins is inhibited by the admixture of the related antigen and the exactly "neutralizing" quantity of the antigen for any unit of the reagin-containing serum can be closely determined. This is done by mixing a fixed quantity of the serum (say 0,5 cc.) with 0,1 cc. of increasing dilutions of the antigen solution (1—1000, 1—300, 1—100, 1—30, 1—10); after incubation 0,1 cc of each mixture is injected intracutaneously (in properly separated skin sites) in a non-atopic person. 2 or 3 days later these sites are tested by the intracutaneous injection of a not too weak solution of the antigen. The reactions thus produced are found to vary inversely with the quantity of the antigen contained in the mixtures and may be negative

¹ Objection to the term atopen has been made by some writers as being merely another unnecessary synonym of allergen. However, these two terms are not synonyms; for example, gliadin is a good allergen in the guinea pig but, perhaps on account of its insolubility in water, it has not been found to be an atopen in wheat-sensitive cases; the atopen in wheat is another substance.

or nearly so in one or more of the sites, this indicating that the reagins in the corresponding mixtures were completely or nearly neutralized.

(f) The foregoing experiment viewed in the light of the proven specificity of the reagins indicates that a reaction takes place between the reagin and the antigen, a reaction which, as pointed out above is not accompanied by visible precipitation. However, the studies of LEVINE and COCA have revealed an easy reversibility of the reaction when the neutral mixture of reagin and antigen is intracutaneously injected into an adequately sensitized skin site. Such a mixture is just as active in producing a wheal as is a similar quantity of the antigen alone in saline solution — a result which shows a complete reversibility of the reaction.

The specific activity of “neutral” mixtures of reagin and atopen was independently observed by W. JADASSOHN. In a later study of anti-ascaris reagins, JADASSOHN found that these were able to inactivate the ascaris antigen, and I have confirmed this finding. I also encountered a hay fever subject who was ascaris sensitive and whose anti-pollen reagins were capable of partially inactivating the pollen excitant.

(g) Another striking property of the reagins, which distinguishes it according to JULES FREUND from other antibodies, is its tenacious affinity for tissues. FREUND has reported that bacterial agglutinins and anaphylactic antibodies diffuse readily from the site of their cutaneous injection; he states that 18 hours after the injection of anaphylactic antibodies into the skin of a normal rabbit they can be no longer demonstrated in the site. The reagins, on the contrary, attach themselves within 2 minutes to the tissues at the site of their intracutaneous injection and remain demonstrable there for weeks (COCA and GROVE).

This peculiarity of the reagins may account for the observation of BELL and ERIKSSON that the blood of newborn children of atopic mothers did not contain demonstrable reagins although these were present in the mother's blood, sometimes in relatively high concentration. This finding is in sharp contrast with the well established fact that the offspring of SCHICK-negative mothers practically always enjoy a passive immunity to diphtheria which disappears in most instances after 6 months.

(h) In the search for antibodies in the serum of atopic persons, the method of complement-fixation has until recently produced only negative results. The earlier tests of this kind had been made with the usual dilutions of the antigen (not greater than 1—100,000). However, GYÖRGY, MORO and WITEBSKY report a transient but distinct fixation of complement when the usual quantity of the serum of egg sensitive children was mixed with extraordinarily small quantities of egg white (1—240,000 to 1—8,000,000).

The same test carried out by the authors upon sera obtained from non-sensitive children that had been “treated” with egg white showed the usual permanent fixation of complement in a zone ranging from 1—30 to 1—120,000.

These contrasted results suggested to the writers a “qualitative difference” between the anti-egg reagins and the usual human anti-egg antibodies.

EUGENE KATZIN in my laboratory has confirmed the findings of GYÖRGY, MORO and WITEBSKY with respect to the serum of egg sensitive human beings but his results were wholly negative with the sera of atopic persons sensitive to other proteins. The reagin content of the serum of egg sensitive persons

has been found to be unusually high (H. H. DONNALLY) and it is therefore possible that KATZIN's failure with other atopic sera was due to an inadequate concentration of reagins.

The several differences which have just been mentioned between the usual antibodies, especially the anti-protein antibodies (precipitins) and the reagins, point to a qualitative distinction; and this distinction becomes sharper when one considers that both of these two kinds of antibodies are produced by human beings against the same antigen. It is in recognition of this proven fact that OTTO writes of the two kinds of antibodies as "Doppelgänger".

The influence of heredity upon the production of atopic reagins. The final decision of this question should not be made until it seems certain that all human skin sensitizing antibodies are of the same quality. Further study is indicated, although there is little reason to doubt that they are all of one kind.

Skin sensitizing antibodies to a few antigens can be induced in atopic or non-atopic persons by sufficient contact. The amount of contact needed and the degree of reagin production vary not only with different individuals but considerably also with the different antigens.

It is worthy of special emphasis that this "induced" reagin production is not particularly marked in atopic persons. This was indicated in the short study of COOKE and VANDER VEER in which they found that after the administration of therapeutic horse serum in atopic¹ and non-atopic persons a skin sensitivity to the serum developed as frequently in the non-atopic as it did in the atopic individuals.

This conclusion has been confirmed and extended in the experiments of M. BRUNNER which have been described on pages 544—545 BRUNNER injected typical atopens over a period of weeks into atopic persons who were sensitive to other antigens but not to the ones injected. In one case only a transient sensitivity developed to Florentine orris powder.

The most vigorous and most lasting reagin production is induced by either natural or parenteral contact with round worms (for example, ascaris) or their extracts. After the first observations (by RANSOM and his coworkers as well as by FÜLLEBORN and others) of the CASONI reaction in round worm infestation the PRAUSNITZ-KUESTNER experiment was successfully applied in such cases by RACKEMANN and STEVENS, COVENTRY and TALIAFERRO, BRUNNER, W. JADASSOHN and FÜLLEBORN and KIKUTH.

The positive skin reaction to ascaris extract seems always to indicate the presence of the corresponding reagins in the blood of the individual.

This sensitivity can often be induced by a few subcutaneous injections within a few weeks and it persists for years.

Skin sensitizing antibodies are also induced, though less frequently and usually for a brief period of time by injections of immune horse serum (COOKE and SPAIN, TUFT and RAMSDELL. Injection of normal horse serum fails as a rule to stimulate reagin or other antibody production, according to TUFT and RAMSDELL.

A not infrequent excitant of induced reagins is insulin. In the first year of its general use in diabetes insulin was reported by four observers to cause

¹ These atopic persons were all insensitive to the horse serum, but showed sensitivity to other antigens.

reactions of hypersensitiveness. Other reports followed and TUFT, then, was able to demonstrate skin sensitizing antibodies in the blood of sensitive persons, which he showed to be specific for insulin (ABEL's crystallized preparation).

M. BRUNNER (see page 544) succeeded in one of eight attempts to induce sensitivity to Florentine orris. After injections given usually at weekly intervals during a period of 17 weeks, skin sensitivity, reagin production and clinical symptoms on natural contact with the powdered orris were observed for about 2½ months, after which the sensitivity disappeared. These experiments were all carried out on atopic persons who were sensitive to other antigens but not to orris. It is not inconceivable that this atopic person was potentially sensitive to this slight degree to orris and that the sensitivity was brought to the surface by the injections.

The production of atopic reagins specific for the common excitants of asthma, hay fever, infantile eczema, etc. takes place in circumstances characteristically different from those just described in the production of induced reagins.

In the former instance (1) contact with the excitant is practically always natural, (2) many of the excitants, for example, the pollens, are "poor" antigens. (3) the reagin production is subject to the atopic hereditary influence; this is evident not only in the remarkable fact that reagin production practically always accompanies the onset of atopic sensitivity to an antigenic excitant, but, as was found by L. B. BALDWIN in a study of 36 offspring of atopic parents, the *production of atopic reagins usually does not begin until* the subject has begun to exhibit symptoms. All of the 36 individuals were of hay fever ancestry and of these six developed hay fever after the study began. Only one of these showed a positive cutaneous reaction to pollen (ragweed) previous to the outbreak of symptoms of fall hay fever. The skin reaction in the other five subjects became positive during the first season of hay fever. The ages of these five were respectively 8, 10, 13, 16 and 25 years.

R. M. BALLYEAT has studied the hereditary factor in allergic diseases with reference to the general health and mental activity of allergic patients.

He concludes that allergic patients develop a general resistance to infectious disease which is far above the normal and states that allergic patients whose symptoms manifest themselves within the first or second decade seldom develop tuberculosis.

He finds that allergic students may be far above the normal in intelligence and that on the contrary asthma and hay fever are uncommon in the insane ("less than one-third of one per cent").

I have obtained some confirmation of these remarkable observations from Dr. R. E. BLAISDELL, Medical Superintendent of the Rockland State Hospital (for the insane) at Orangeburg, New York who states that: "A survey (of the inmates of our institution) shows that we have only two women suffering from hay fever and one of these has asthma. There are three males that have asthma but this is of the cardiac type as they are suffering from chronic heart conditions. The census of our hospital is between 3700 and 3750 patients and we do not refuse to accept insane persons suffering from these diseases."

Dr. ROGER REID of the Department of Mental Hygiene of the State of New York writes that among 2900 mentally deficient inmates at Letchworth Village

“there are only two definite cases of asthma and one that seems to be atypical”.

This incidence of atopy among the insane (less than one-tenth of one per cent) is in sharp contrast with the three and one-half per cent among the surrounding normal population.

It seems likely that the atopic trait is present in the insane in the usual percentage of normal individuals but fails to be exhibited in symptoms in most of them. Whether this is due to a suppression of the reaginogenic function or to a lack of reactivity of the atopic shock tissues or both remains to be investigated.

Contact dermatitis.

Definition Contact dermatitis is the term which has recently come into approved use in the designation of the specific cutaneous manifestations of allergy which are usually caused by surface contact with the excitant. This category of allergic skin disease is typified by the so-called dermatitis venenata of the older nomenclature and it includes the large list of dermatitides due to specific sensitivity to a host of chemicals and natural materials used in the industries “industrial dermatitis”.

The excitants of contact dermatitis, so far as they are known, are non-antigens. That is, they are incapable, in their isolated state, of stimulating antibody formation in lower animals. Hence, when they occur in materials which contain the antigenic, water-soluble excitants of atopic hypersensitiveness, they are always different from those atopens and are often found to be the fatty or oily substances in the materials.

The sensitivity of contact dermatitis is confined to the epidermis. This was indicated by the common observation that persons sensitive to poison ivy could swallow the leaves of this plant with impunity and also by the fact that quantities of the ivy extract capable of producing severe surface reactions could be injected subcutaneously in highly sensitive persons without causing any symptoms other than occasional dermatitis or pruritus. Additional evidence was obtained by H. W. STRAUS who, usually by a single surface contact with a certain quantity of extract of poison ivy, was able to sensitize over 70 per cent of new born babies to that substance; however, the same quantity of extract injected subcutaneously sensitized only one of a series of 10 children. This observation shows that the sensitivity of contact dermatitis originates in the epidermal cells.

Contact dermatitis is not subject to the atopic hereditary influence; otherwise this form of sensitivity would affect chiefly persons subject to asthma, hay fever and the other clinical manifestation of atopy or those giving a family history of these conditions. Actually non-atopic persons just as frequently exhibit the sensitivity of contact dermatitis as atopic persons. This was shown in the results of comparative tests carried out by the writer with ivy extract upon forty subjects of hay fever or asthma, fifteen of whom were negative to the surface test. Similar tests carried out at the same time with the same extract on 273 non-atopic white adults and American Indians resulted positively in about 57,4 per cent. These results have been confirmed in a similar study by BROWN, MILFORD and COCA with ragweed pollen oil. These tests revealed

a skin sensitivity in 15 per cent of three groups of 40 persons each. The first group was of non-atopic persons, the second was of ragweed pollen sensitive hay fever subjects, the third was of asthmatics who were not subject to hay fever.

The non-atopic nature of contact dermatitis is also plainly seen in the high incidence of this form of sensitivity. BLOCH has reported 100 per cent of successful experimental sensitization of adults to the extracts of primrose. H. W. STRAUS, with a single surface application of an extract of poison ivy sensitized 72 per cent of new born infants.

In the reported attempts to demonstrate specific antibodies in the blood of persons sensitive to the excitants of contact dermatitis either the results have been negative or the reports of successful passive transfer have been unconvincing.

The specific treatment of contact dermatitis by injection of the excitants dissolved in sterile almond oil has been found to be highly successful in a short series of cases. One of these was a painter who on account of his sensitivity to turpentine had been obliged to discontinue his work for 2 years. After a few injections at seven-day intervals he could resume his occupation without further trouble.

General serum reactions.

It is of practical as well as theoretical importance for the present to distinguish three different forms of constitutional reaction resulting from the injection of foreign serum (almost always horse serum) into human beings. These are:

- I. Serum disease.
- II. The atopic serum reaction.
- III. The foreign protein reaction (non-specific).

Serum disease. The term "serum disease" is generally applied to those reactions which follow the injection of foreign serum, typically after an incubation period, and which consist in varying combinations of the coordinated symptoms of fever, eruption, edema, joint and nerve pains and other less prominent ones.

The only attempted explanation of this condition is that of v. PIRQUET and SCHICK who conceived it to be due to the reaction between the persisting serum protein and the nascent anti-protein antibodies. These authors found the basis for this theory first in the incubation period (usually 8—12 days), which corresponds roughly with the latent period of antibody production in animals; secondly, in the shortening of this incubation period upon a reinjection of the serum if this is made after a sufficient period of time — which also has its counterpart in antibody-production in animals; and thirdly, in their demonstration of precipitin for horse serum in the blood of many of their cases.

The theory of v. PIRQUET and SCHICK is still generally maintained in spite of the several difficulties attached to it, which I pointed out in the chapter on Hypersensitiveness in TICE's *Practice of Medicine* (1920 — revised 1932); and the original basis of the theory is still upheld by most writers on the subject.

The difficulties attached to the theory are:

(1) In the absence of any practicable way of applying the method of passive transfer to the study of the etiology of serum disease, the relationship of the antibodies to the occurrence of serum disease could be investigated only by

observing whether they were always demonstrable in serum disease or always absent in the absence of serum disease; or whether they appeared in the blood stream in some regular time relation to the appearance of the symptoms. When it was found that none of these conditions obtains in serum disease, the proponents of the antibody theory pointed out that the theory could be maintained no matter what results were reached by such studies. However, the fact remains that the theory has received no support from these investigations.

(2) The typical incubation period of serum disease has been generally identified as representing the incubation period of antibody production. This view faces difficulty in the cases of drug allergy which often cannot be distinguished clinically from serum disease and in which there is a corresponding incubation period. I have personal knowledge of such a case which resulted from a single subcutaneous injection of novocain. The eruption appeared suddenly eight days following the injection.

It may be conceivable that this difficulty (which lies in the fact that thus far antibodies have not been induced in the animal body by the injection of salvarsan or novocain) may be resolved by some extension of the remarkable experiments of LANDSTEINER, who has succeeded, by coupling crystalloid chemicals to protein through the diazo body in producing antibodies specific for those chemicals. However, until such an extension has been made the difficulty, no doubt, will remain.

(3) The same difficulty is presented by the reported instance of typical serum disease in human beings resulting from the injection of *human* serum. The incubation period in these instances has varied as much as it does in the cases of serum disease due to the injection of horse serum. The symptoms have been local and general skin eruption, elevated temperature, edema, joint pains, swollen lymph nodes, transient albuminuria, and vomiting.

A possible explanation of these cases may be seen in the report in one instance (MARIE) of the finding of precipitin in the patient's serum against homogeneous serums; and in the report in another case (DOOLEY) of a passively transferable skin reaction to the human immune serum. However, one may be permitted to question the specificity of the precipitation of one human serum by another; and the passive transfer experiment of DOOLEY is wholly unacceptable because of the omission of several essential controls. M. WALZER has recently reported the occurrence in several cases of a non-specific reactivity of the human skin to the injection of saline solution. This sensitivity was passively transferable to the normal human skin, and the passively sensitized site could be "desensitized" with saline solution. This finding may explain the "passive transfer" described by DOOLEY.

(4) In a paper on anaphylaxis to the separated proteins of horse serum, DALE and HARTLEY suggested in explanation of the "recurrent" symptoms of serum disease that these represented successive reactions to the several specifically different proteins in horse serum. 2 years later in ignorance of that paper, I subjected the same idea to a statistical study in the records of the WILLARD PARKER Hospital in New York City and found that recurrent eruptions did not occur in cases of serum disease following the injection of "refined" therapeutic horse serum (chiefly the pseudoglobulin fraction). Additional support for the suggestion of DALE and HARTLEY has been published by SANFORD B. HOOKER

who described a triple local reaction (wheal and erythema) to a single intracutaneous injection of a 1—10 dilution of horse serum. The three reactions occurred after 20 minutes, 5 hours, and a about 12 hours respectively. HOOKER tested the patient with three isolated horse serum proteins and obtained reactions with them after different intervals of time — with the pseudoglobulin in 60 minutes, with the euglobulin in 5 to 7 hours and with the albumin in 7 to 13 hours.

DOERR welcomes HOOKER's observations as evidence supporting the theory of antibody-antigen reaction in the causation of serum disease. He concludes that "the antigens of horse serum participate in the production of serum disease chronologically as well as qualitatively in the same way as they do in the cutaneous reactions, which, in already existing hypersensitiveness, i. e., when antibodies are already present, can be elicited as local 'miniature serum disease'". However, the HOOKER experiment does not lend itself so easily to DOERR's view of it. To make such use of it as DOERR does, one would have to assume that the different anti-protein antibodies possess different reaction times in combining with their respective antigens. But such differences have not been revealed in the anaphylaxis experiment. The occurrence of delayed anaphylactic shock in the horse serum sensitive animal does not depend upon the participation of a certain antigenic fraction of horse serum but upon the degree of sensitiveness or the quantity of the antigen injected at the test.

Indeed, one may see in HOOKER's experiment a cogent argument against the view that the reaction of serum disease is due to the antiprotein antibodies with which we are at present acquainted.

(5) PARK and THRONE reported that the sera of different horses differ greatly in their tendency to produce serum disease, and this fact is not easily compatible with the theory of v. PIRQUET and SCHICK. Pertinent here is the observation of W. H. PARK that the incidence of a positive cutaneous reaction in human beings varies greatly with the sera from different horses. For example, with one serum about 60 per cent of a group of patients reacted positively; with another serum 35 per cent and with a third serum only 10 per cent showed a positive reaction. However, the theory could still be upheld if it were true that those sera which had the greater tendency to cause serum disease also possessed a greater power of stimulating antibody production. But the surprising results reported by TUFT and RAMSDELL upon the injection of *normal* horse serum into human beings close the door on this idea.

These investigators injected normal horse serum into 18 persons. Two received 100 cc., seven received 50 cc., five received 20 cc., and one 10 cc. all intravenously; two received 50 cc. intramuscularly and one 50 cc. subcutaneously. Serum disease occurred in 15 of the 18 persons "an incidence about the same as that found in our series of immune serum treated cases". Yet the authors report "an almost complete failure in (circulating) antibody response" in these persons. I can confirm these negative findings out of my study of serum disease as caused by the intravenous injection of large quantities of normal horse serum in 26 American Indians; serum disease occurred in 12 of these Indians but examination of the blood of all of the 26 individuals every other day for three weeks failed to discover circulating precipitin at any time in any individual.

TUFT has recently confirmed these results in a study of 4 persons who received injections of "concentrated" horse serum in quantities equivalent to 60—120 cc. of unconcentrated serum. No antibodies were found in any of these subjects neither with the precipitation method nor with the more sensitive technic of RAMSDELL, by passive transfer to the ear of the guinea pig.

In the present state of our knowledge, it cannot be said that any of the difficulties just discussed disprove the v. PIRQUET-SCHICK theory; nevertheless all of them demand explanation, and taken together they so weaken the theory as to make it at present unacceptable.

An alternate theory. In the place of the antibody-antigen theory of the mechanism of serum disease, one may suggest that the symptoms of serum disease are due to a specifically altered reactivity of the *protoplasm* of some of the body cells, which is not mediated by antibodies.

What factual basis is there for this theory?

(1) The evidence of the specificity of the reaction of serum disease is all indirect; it consists (a) in the recurrent reactions, which seem to represent temporally separate reactions to different serum proteins; (b) the incubation period of serum disease and the shortening of the period of incubation upon reinjection of the serum, corresponding to similar features of specific antibody production; (c) the demonstrated specificity of the reaction in the analogous condition in lower animals (GERLACH).

(2) HENRY W. STRAUS, who has reported the artificial sensitization of about 73 per cent of new born infants by the surface application of a concentrated extract of poison ivy [*Rhus toxicodendron radicans* (L)], has since found that the subcutaneous injection of the same quantity of the extract as that used successfully by surface application usually failed to induce sensitivity. This observation indicates that the skin sensitivity to non-antigens, which is known as contact dermatitis, originates in the epidermis; and this conclusion is in good agreement with the well known observation that this form of hypersensitiveness is limited to the epidermis, although in severe reactions neighboring tissues are secondarily affected.

The foregoing facts taken together with the observations of NESTLER, CRANSTON-LOW and especially those of BLOCH on the artificial sensitization of the human skin with the non-antigenic excitant of primula and also the experiments of W. FREI and M. B. SULZBERGER with salvarsan and those of BLOCH and STEINER-WOURLISCH with primula in the cutaneous sensitization of guinea pigs, reveal a skin sensitivity to non-antigens which is probably not mediated by antibodies and which seems to be limited to skin.

(3) The course of serum disease in all of its essential characteristics — incubation period, symptoms and shortening of the period of incubation on reinjection is often produced by the injection of non-antigenic drugs.

Here also the mediation of antibodies in the reaction is excluded.

The evidence just cited warrants the tentative assumption that a specific alteration of reactivity of cellular protoplasm may be induced without accompanying antibody production. It is conceivable, furthermore, that this protoplasmic change may take place when the excitant is an antigen and when antibodies are produced.

There is a little indirect experimental support for this view. It consists in the observation that the reactivity of the shock tissues in the anaphylactic and atopic sensitivities can be specifically lessened or abolished without any diminution of the blood borne antibodies.

It is evident that the proposed theory must apply to all those forms of hypersensitiveness which are characterized by a delayed reactivity of the shock tissues — contact dermatitis and the hypersensitiveness of infection (tuberculin type), as well as serum disease and “drug allergy”.

“*Serum disease*” in animals. Serum reactions more or less closely resembling the serum disease of human beings have been described in lower animals — the horse (serum of cattle, man and rabbit), cattle (serum of horse) and especially rabbits (serum of horse, etc.).

The most extensive study of this condition in cattle and horses is that of GERLACH who reports the following outstanding peculiarities.

(1) The reactions often occur within a short time, for example, a half hour after a primary injection of as little as 5 cc. of the foreign serum. A few of the animals died.

(2) There follows in the surviving animals a characteristic period of insensitiveness to further injections of the serum lasting several months during which time the injections are continued at 2 to 3 week intervals; then a milder reaction occurs, to be followed by a second period of insensitiveness.

GERLACH states that a horse which had suffered serum disease after the injection of ox serum and had become refractory (test with 5 cc. 2 days later) showed violent symptoms upon the injection of 5 cc. of rabbit's serum.

FLEISHER and his coworkers have described symptoms similar to those of human serum sickness (erythema affecting the ears, edema, elevated temperature, changes in the leucocytic blood picture) occurring in rabbits after an incubation period of not less than 3 days (73 per cent on the 5th or 6th days) following a primary intravenous injection of horse serum (7 to 10 cc. per kilo of animal weight). The symptoms were observed in 51.3 per cent of 310 rabbits studied.

A reinjection administered 15 days or longer after the first caused “accelerated” reactions (3 days or less) or “immediate” reactions (the same day); the immediate reactions became more numerous as the time interval between the first and second injections increased (70 per cent after 36—53 days).

In a few instances “recurrent” symptoms were noted, the two attacks being separated by a period of one week.

The authors state furthermore, that the sera of individual normal horses show variations in activity in producing serum sickness in rabbits, so that its occurrence may vary between 24 per cent and 93 per cent. Similar variations (35 per cent and 60 per cent) in the activity of 2 batches of pooled sera were noted.

These findings are like those of PARK and THRONE in human serum sickness (see page 554).

JONES and FLEISHER write: “It is not possible either to point out any particular or constant relationship existing between titers of antigen and antibody found in the blood at the time of appearance of serum sickness in these rabbits.” They might be considered as two parallel phenomena, which however, do not regularly or constantly occur at the same rate in different individuals.

The atopic serum reaction. This reaction occurs in persons who are found clinically or by test to be sensitive to horse dander and who usually are known to be subjects of some clinical manifestation of atopy (asthma, hay fever, etc.) or have an atopic, hereditary lineage.

It can often be elicited by very small quantities of horse serum — 0,001 cc. or less by *intracutaneous injection* — although the smallest quantity that has been known to cause death is 0,05 cc. by intravenous injection.

This reaction is mediated by atopic reagins, which are always demonstrable with the PRAUSNITZ-KUESTNER experiment. In fact, if reagins are present the administration of a therapeutic horse serum in the usual dosage is contra-indicated, whereas if reagins are absent, even in the face of a marked skin or eye reaction (by test) the usual dose of diphtheria or tetanus antitoxin (1,0—5,0 cc.) can be given by subcutaneous or intracutaneous injection.

Two examples, one out of my experience, the other described to me by M. WALZER, will illustrate the rule just described.

In the first patient, J. T., there is a family history of hay fever; there is a markedly positive skin and ophthalmic reaction to a 1—1,000 dilution of horse serum; and there are anti-pollen (ragweed) reagins in the blood. However, there are no demonstrable anti-horse reagins in the blood (many tests, also by M. WALZER). The patient received an intramuscular injection of therapeutic (anti-tetanus) horse serum (about 1,0 cc.) and within a few minutes developed itching of the conjunctiva, edema of face, generalized urticaria and laryngeal edema. These symptoms could be controlled with repeated heroic doses of epinephrine and the condition subsided after 2 days.

The second case (M. WALZER) was that of a child which on account of a puncture wound of the foot required the injection of tetanus antitoxin. A skin test with horse serum produced a marked local reaction and an immediate generalized urticaria of such extent that the physician refused to administer the antitoxin. The child was brought to Dr. WALZER who within a few hours was able, with the PRAUSNITZ-KUESTNER experiment, to satisfy himself as to the absence of anti-horse reagins; and he proceeded to give the therapeutic serum, distributing it in quantities of about 0,1 cc. intracutaneously in various localities. No further systemic reaction of any kind followed.

The atopic sensitivity to horse serum is practically never induced by a previous injection of the serum but by natural contact with (that is, inhalation of) the epidermal scales of horses. A common antigenic substance was not demonstrable in the serum and the epithelial scales of the horse with the anaphylaxis experiment, in experiments by FLOOD and by LONGCOPE, O'BRIEN and PERLZWEIG although RATNER, JACKSON and GRUEHL have reported "cross anaphylactic relationship" between serum and dander.

COCA and GROVE sensitized a normal human skin passively (PRAUSNITZ-KUESTNER experiment) with the serum of a "horse asthmatic" person. The sensitized sites were found to be sensitive to both horse serum and horse dander extract. After desensitizing the site with dander extract they found it also completely insensitive to the serum.

Thus, there are certainly specifically different antigens in horse serum and dander but there seems also to be an antigenic substance which is present in both.

These conclusions explain the instances of sensitivity to the dander without sensitivity to the serum and they also permit the assumption, stated above, that sensitization to horse serum is established by inhalation of horse dander.

Asthmatic persons whose attacks of asthma are due to the inhalation of horse dander are sometimes more or less completely relieved by a series of weekly injections of increasing amounts of dander extract. However, this treatment is practically inapplicable in the case of a patient who is atopically sensitive to horse serum and is in immediate need of a therapeutic dose of immune horse serum. The required degree of tolerance in such a case cannot be established even if there were unlimited time for the treatment.

The most reliable test of the existence of this dangerous type of sensitiveness is the PRAUSNITZ-KUESTNER experiment as suggested by CLARKE and GALLGHER. The test can be completed in 2 to 4 hours. The simplest and also reliable exclusion test is the ophthalmic test consisting in the instillation of a drop of 1—10 (PARK uses undiluted) normal or therapeutic horse serum into the lower conjunctival sac. If there is no congestion, itching or burning sensation within 10 minutes, atopic sensitivity to the serum can be excluded.

Fortunately such cases are very rare (1—50,000 or less).

The "*foreign protein reaction*" (non-specific?). This reaction occurs in persons who are receiving an injection of horse serum for the first time and who show no reaction to horse serum by either the skin test or the ophthalmic test. Such reactions resemble the atopic reaction (dyspnea, and collapse) and they are thought by some to be due to the non-specific effect of the foreign serum upon an unsuspected atopic shock organ. M. WALZER advises against intravenous injections of any fluids in known asthmatic subjects on account of the non-specific irritability of the bronchial atopic shock tissues. PARK has reported such a case which recovered in 5 minutes apparently without any medication.

Practical considerations. The deaths due to hypersensitiveness to horse serum have been relatively very infrequent. However, the reports concerning them have naturally caused some anxiety in the minds of physicians who have to consider the advisability of administering therapeutic serum, with the result, no doubt, that some lives have been sacrificed because needed serum has been withheld.

An important contributing cause of the needless withholding of serum therapy in such cases has been the frequent occurrence of *false positive skin reactions* upon the usual tests with horse serum.

A considerable proportion of persons who have received therapeutic doses of immune horse serum develop a cutaneous sensitivity (according to LONGCOPE and RACKEMANN all such persons sooner or later). HOOKER reported that 27 per cent of persons that have received as little as 0,01 cc. of horse serum in toxin-antitoxin mixture develop skin sensitivity to it. This was confirmed by PARK.

PARK, however, was able to show by direct test that the intravenous injection of horse serum in persons who have developed a skin sensitivity to the serum is almost never dangerous.

As indicated above the purpose of the skin test and the ophthalmic test is to determine whether reagins specific for horse serum are present in the blood. The negative result of these tests indicates the absence of reagins but

if the result is positive it does not prove the presence of reagins and one must then resort to the PRAUSNITZ-KUESTNER experiment.

PARK finds the ophthalmic test less likely to give false positive reactions than the cutaneous test. This conclusion is confirmed by PLUMMER in an extensive study yet to be published.

References.

- ANDERSON, A. F. and O. M. SCHLOSS: *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 451 (1923).
 ANDERSON, SCHLOSS and MYERS: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 180 (1925).
 ADKINSON, JUNE: *Genetics* **5**, 363 (1920).
 BALDWIN, L. B.: *J. of Immun.* **13**, 345 (1927).
 BALYEAT, R. M.: *South. med. J.* **21**, 554 (1928).
 — *Amer. J. med. Sci.* **176**, 332 (1928).
 — *J. of Allergy* **1**, 516 (1930).
 BESCHE, A. DE: *Amer. J. med. Sci.* **37**, 265 (1923).
 BLOCH, B.: *Arch. f. Dermat.* **19**, 190 (1929).
 — and A. STEINER-WOURLISCH: *Arch. of Dermat.* **152**, 283 (1926).
 BRAY, G. W.: *J. of Allergy* **2**, 205 (1931).
 BRUNNER, W.: *J. of Immun.* **15**, 83 (1928).
 COCA, A. F.: *Arch. Path. a. Labor. Med.* **1**, 96 (1926).
 — *J. Labor. a. clin. Med.* **12**, 1135 (1927).
 — *TICE's Practice of Medicine*. Hagerstown (Maryland, U. S. A.): W. F. Prior Co.
 — and E. F. GROVE: *J. of Immun.* **10**, 445 (1925).
 — and M. KOSAKAI: *J. of Immun.* **5**, 297 (1920).
 COOKE, FLOOD and COCA: *J. of Immun.* **2**, 217 (1917).
 COOKE, R. A. and W. C. SPAIN: *J. of Immun.* **17**, 295 (1929).
 — and VANDER VEER, A.: *J. of Immun.* **1**, 201 (1916).
 COVENTRY and TALIAFERRO: 16th Ann. Rep. Unit. Fruit Co., Med. Dept., 1927, p. 219.
 CRANSTON-LOW, R.: *Anaphylaxis and Sensitization*. Edinburgh: W. Green & Son. 1925.
 CRONQUIST, C.: *Münch. med. Wschr.* **59**, 1960 (1912).
 DALE, H. H. and P. HARTLEY: *Biochemic. J.* **10**, 408 (1916).
 DEBRE, R. et H. BORET: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 331 (1925).
 DOERR, R.: *Handbuch der pathologischen Mikroskopie von KOLLE-WASSERMANN*, 3. Aufl., Bd. 1, S. 869. Jena: Gustav Fischer 1929; *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 13, S. 650. 1929.
 DONNALLY, H. H.: *J. of Immun.* **19**, 15 (1930).
 DOOLEY, PARKER: *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1778 (1932).
 FLEISHER, S. MOYER and L. JONES: *J. of exper. Med.* **54**, 597 (1931).
 — — *J. of Immun.* **24** (1933).
 FREI, W.: *Klin. Wschr.* **7**, 539, 1026 (1928).
 FREUND, JULES: *J. of Immun.* **15**, 369 (1928).
 FÜLLEBORN, F.: *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **30**, 721, 732 (1926).
 — *Brit. med. J.* **1929**, 755.
 FÜLLEBORN, J. and W. KIKUTH: *Klin. Wschr.* **8**, 1988 (1929).
 GROVE, E. F.: *J. of Immun.* **23**, 110, 111 (1932).
 GYÖRGY, MORO and WITEBSKY: *Klin. Wschr.* **9**, 1012 (1930).
 HAGEBUSCH, ROBBEN, FLEISHER and JONES: *J. of Immun.* **22**, 373 (1932).
 HOOKER, S. B.: *J. of Immun.* **8**, 469 (1923).
 JADASSOHN, W.: *Klin. Wschr.* **5**, 1957 (1926).
 — *Arch. f. Dermat.* **156**, 690 (1928).
 — u. ZARNSKY: *Arch. f. Dermat.* **1926**.
 JONES, L. and M. S. FLEISHER: *J. of exper. Med.* **55**, 79 (1932).
 LEVINE, PH. and A. F. COCA: *J. of Immun.* **11**, 411 (1926).
 — — *J. of Immun.* **11**, 449 (1926).
 LEWIN: *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel*, 3. Aufl. Berlin 1899.
 LONGCOPE, O'BRIEN and PERLZWEIG: *J. of Immun.* **10**, 599 (1925).

- MARIE, P. L.: C. r. Soc. Biol. Paris **79**, 149 (1916).
 MOLDOVAN, J.: Münch. med. Wschr. **59**, 1902, 1961 (1912).
 MUCHA, V.: Wien. klin. Wschr. **24**, 963 (1911).
 NELLI, A. R.: Rinasc. med. **7**, 523 (1930).
 NESTLER, A.: Hautreizende Primeln. Berlin 1904.
 NATHAN, E. u. H. GRUNDMANN: Klin. Wschr. **10**, 2169 (1931).
 NETTER, ARNOLD: C. r. Soc. Biol. Paris **78**, 505 (1915).
 OTTO, R.:
 PARK, W. H.: J. of Immun. **9**, 17 (1924).
 — and THRONE: Amer. J. med. Sci. **132**, 686 (1906).
 PIRQUET, C. v. u. B. SCHICK: Die Serumkrankheit, 1905.
 PRAUSNITZ, C. u. H. KUESTNER: Zbl. Bakter. Orig. **86**, 160 (1921).
 RACKEMANN and STEVENS: J. of Immun. **13**, 389 (1927).
 RANSOM, J.: J. of Parasitol. **9**, 42 (1922).
 — HARRISON and COUCH: J. agricult. Res. **28**, 577 (1924).
 RATNER, JACKSON and GRUEHL: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **23**, 16 (1925).
 SAUERLAND, F.: Berl. klin. Wschr. **49**, 629 (1912).
 SCHLOSS, O. M. and A. F. ANDERSON: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **20**, 5 (1922).
 SCHREIBER, E.: Münch. med. Wschr. **59**, 905 (1912).
 SPAIN, W. C. and R. A. COOKE: J. of Immun. **9**, 521 (1924).
 STRAUS, H. W.: Unpublished observations.
 — J. of Allergy **2**, 137 (1931).
 SULZBERGER, M. B.: Arch. f. Dermat. **20**, 669 (1929).
 TEZNER, O. u. F. REITER: Z. exper. Med. **72**, 666 (1930).
 TUFT, L.: Amer. J. med. Sci. **176**, 707 (Lit.) (1928).
 — J. of Immun. **24**, 25 (1933).
 — and RAMSDELL, S. G.: J. of Immun. **16**, 411 (1929).
 — — J. of Immun. **17**, 539 (1929).
 — — J. of exper. Med. **50**, 431 (1929).
 WALZER, M.: J. of Immun. **23**, 99 (1932).
 — and E. F. GROVE: J. of Immun. **10**, 483 (1925).
 WECHSELMANN: Dtsch. med. Wschr. **38**, 1174 (1912).

XI. Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen.

Von

AMILCARE ZIRONI-Mailand.

(Aus dem Istituto Sieroterapico Milanese-Milano.)

	Inhalt.	Seite
A.	Erklärung	562
B.	Das Tatsachenmaterial.	563
	1. Lepra	563
	2. Chronische Enteritis der Rinder.	565
	3. Tuberkulose	565
	4. Streptotricheeninfektionen	568
	5. Pseudotuberkulose der Nagetiere	569
	6. Rotz	570
	7. Syphilis	571
	8. Infektion durch andere Spirochäten	572
	9. Infektionen durch Hyphepilze	572
	10. Brucella-Infektionen	574
	11. Cholera	575
	12. Geflügelcholera	576
	13. Streptokokkeninfektionen	576
	14. Staphylokokkeninfektionen	579
	15. Infektionen durch Keime aus der Typhus-Coli-Gruppe	580
	16. Milzbrand	582
	17. Diphtherie	582
	18. Variolavaccine	583
	19. Virus der Geflügeldiphtherie	584
	20. Neurotrophe Ektodermosen	584
	21. Tollwut	585
	22. Maul- und Klauenseuche	585
	23. Trachom	586
	24. Passive Überempfindlichkeit für Toxine	586
C.	Was die Klinik lehrt	586
	1. Furunkulose.	586
	2. Erysipel	587
	3. Diphtherie	587
	4. Bösartige Endocarditis lenta	587
	5. Polyartikulärer Streptokokken-Rheumatismus	588
	6. Streptokokken-Bursitis	588
	7. Bronchopneumonie und Pneumonie	588
	8. Tonsillitis	588
	9. Erkältung.	588
	10. Typhusfieber	588
	11. Tuberkulose	589
	12. Syphilis	590
D.	Synthese der experimentellen und klinischen Daten	591

	Seite
E. Überempfindlichkeit bei Keimträgern	593
F. Die Ursachen der Überempfindlichkeit	597
1. Überempfindlichkeit für Toxine	597
2. Immunitäres Vermögen der Körpersäfte als Ursache der Überempfindlichkeit	599
3. Immunitäres Vermögen der Zellen als Ursache der Überempfindlichkeit	601
4. Die Anaphylaxie als Ursache der Überempfindlichkeit	602
5. Können Antikörper die Virulenz der Keime steigern?	605
6. Ist die Überempfindlichkeit dem Verlust des normalen bactericiden Vermögens zuzuschreiben?	606
G. Pathologisch-anatomische Läsionen bei Überempfindlichkeit	609
H. Erwägungen	610
Literatur	614

A. Erklärung.

Unter spezifischer Überempfindlichkeit für Infektionen versteht man die besondere Fähigkeit sich mit bestimmten Keimen zu infizieren; dieselbe wird durch einmalige oder wiederholte parenterale Zufuhr der Antigene der betreffenden Keime erworben, die entweder durch spontane Infektion oder durch künstliche Inokulation erfolgt (ZIRONI).

Diese von ZIRONI gegebene Begriffsbestimmung stützt sich sowohl auf die persönlichen Untersuchungen des Verfassers und seiner Schüler als auch auf die Synthese vieler in der Literatur zerstreut liegenden und mühevoll gesammelten Tatsachen, die von zahlreichen Forschern entweder experimentell oder mit klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen festgestellt worden sind.

Mit wenigen Ausnahmen (M. NICOLLE, THIELE und EMBLETON u. a., vor allem aber v. PIRQUET) ist aber solchen Beobachtungen kein besonderer Wert beigemessen worden, so daß auf keinem anderen Gebiete so sehr wie auf diesem der Ausspruch von CL. BERNARD zu Recht besteht: „*un fait n'est rien: il ne vaut que par l'idée qui s'y rattache, ou par la preuve qu'il fournit*“.

Die Aufzählung der gesammelten Tatsachen mag zwar pedantisch erscheinen, doch besteht ein Zusammenhang, der sie verbindet; vielleicht ist dieser in einzelnen Fällen nicht besonders ersichtlich; es ist aber dennoch einesteils angezeigt, die Synthese auf eine möglichst weitfassende Analyse zu stützen, da sie sonst unfruchtbar bleibt, gerade so wie die Analyse, wenn sie nicht zur logischen Aufstellung und zum klaren Überblick führt, und anderenteils die gesamten Erscheinungen nach den ihnen gemeinsamen Grundlagen in eine Gruppe zu sammeln und etwaige Unterschiede sekundärer Bedeutung beiseite zu lassen.

Es mag von Interesse sein daran zu erinnern, daß die Tatsachen, die zur Erkenntnis der Überempfindlichkeit führten, von den Forschern, die sie entdeckten, nicht richtig eingeschätzt worden sind, sondern vielmehr als eine unerklärliche Ausnahme des Gesetzes galten, nach dem die Behandlung von Tieren mit Mikrobenantigenen in jedem Falle das Auftreten eines Verteidigungsprozesses zur Folge haben mußte.

Einer solchen naiven Anschauung wäre zu entgegnen: Da bei Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen die beiden Erscheinungen (spezifische Überempfindlichkeit und Immunität) nach Willkür hervorgerufen werden können, so ist daraus zu schließen, daß sie, als Tatsachen betrachtet, für die genaue Beobachtung des Forschers das gleiche Interesse bieten und vielleicht die eine

Erscheinung nicht minder wichtig ist als die andere, so daß bei jedem Versuch die Pathogenese und Heilungsmodalität der Infektionen zu klären, den beiden Erscheinungen in gleicher Weise Rechnung zu tragen ist.

Während aber der eine Faktor (Immunität) in der ganzen immunologischen Literatur Stütze und Bestätigung findet, sind die Beweise zugunsten des anderen (Überempfindlichkeit) bedeutend geringer und es sind die Forscher, die sich eigens damit befassen, fast an den Fingern zu zählen; sogar in den neuesten Handbüchern wird der Überempfindlichkeit kein Platz eingeräumt und sie ist höchstens als Argument der Erörterung geduldet. In der Absicht, die genaue Kenntnis der Überempfindlichkeit zu verbreiten, die Forscher zum gewissenhaften Studium dieses wichtigen Problems der Immunologie anzuregen und die Reihe von Beziehungen zu bestimmen, die es an die übrigen des komplexen und schwierigen Gebietes knüpfen, ist es notwendig, das ganze Tatsachenmaterial analytisch vorzuführen, um hierauf ein Gesetz aufzustellen, das geschaffen ist die einzelnen zu dessen Bestätigung dienenden Beobachtungen zu sammeln und dann auf das bisher nur entworfene Studium der Überempfindlichkeit in ihren Beziehungen zu den anderen allergischen Erscheinungen und deren Ursachen überzugehen.

B. Das Tatsachenmaterial.

1. Lepra.

I. CHARLES NICOLLE (1906). Die erste Einspritzung (28. November 1904) von menschlichem Lepramaterial, führte bei einem Affen (*Macacus sinicus*) nach einer Inkubationsperiode von 62 Tagen zur Entwicklung eines Lepraknotens, der 56 Tage bestehen blieb, jedoch nach und nach kleiner wurde. Die zweite Behandlung, die am 18. März 1905 mit Material von dem gleichen Kranken ausgeführt wurde, erzeugte nach einer 13tägigen Inkubation einen Knoten, der 98 Tage bestehen blieb. Nach der dritten Einspritzung (2. Mai 1905) mit Material eines andern Leprakranken, das reichlich HANSENSche Bacillen enthielt, war das rasche, fast sofortige Auftreten eines Knotens zu beobachten, der am 33. Tage das Maximum erreicht hatte und nach ungefähr 63 Tagen ausgeheilt war.

Am 28. November 1904 machte NICOLLE bei einem männlichen Makakus einer nicht genauer bestimmten Art, subcutan, in der Periaurikulargegend, die erste Einspritzung von Lepramaterial, die nach einer 62tägigen Inkubationsperiode zur Bildung eines Knotens führte, der am 8. Tage das Maximum der Entwicklung erreichte und nach etwa 29 Tagen ausheilte. Die zweite Einspritzung beim gleichen Affen, die am 18. März 1905 erfolgte, führte nach einer 21tägigen Inkubation zur Bildung eines kleinen, bis zum 10. Tage wachsenden Knotens, der hierauf langsam kleiner wurde, um nach 47 Tagen ganz zu verschwinden. Die dritte Einspritzung (2. Mai 1905) war nach 6tägiger Inkubation von dem Auftreten eines subcutanen Knotens gefolgt, der nach ungefähr 12 Tagen die größte Entwicklung zeigte und am 56. Tage verschwunden war. Die vierte Einspritzung (15. November 1905) erzeugte nach 15 Tagen an der Injektionsstelle (äußerer Augenwinkel) einen subcutanen Knoten und nach einem Monat erschienen weitere Knoten in der Ohrmuschel. Diese letzteren heilten in 32 Tagen aus, während sich der Hauptknoten bis zum 50. Tage weiter entwickelte und erst nach 150 Tagen verschwunden war. Die fünfte Injektion (19. April 1906)

führte schon am 2. Tage zur Bildung eines Lepraknotens. Der Affe erkrankte in der Folge an Kachexie und verendete. Bei der Autopsie war Lepra in den Organen nicht nachweisbar.

Bei anderen Affen führten die Einspritzungen zu unsicheren Resultaten. NICOLLE schließt aus diesen Versuchen:

1. *daß die Affen der niedrigen Gattungen den Einspritzungen von Lepramaterial gegenüber einen geringen Sensibilitätsgrad aufweisen;*

2. *daß diese Sensibilität bei den darauffolgenden Injektionen virulenten Materials eine Steigerung erfährt.*

II. NICOLLE und BLAIZOT (1910) bestätigen die früher von NICOLLE erhaltenen Resultate. Unter allen Affen ist der Schimpanse für Lepramaterial am empfindlichsten; bei ihm zeigen die Läsionen eine gewisse Neigung zur Diffusion, obgleich es trotz wiederholter Sensibilisierungen nie zu einer wirklichen Generalisierung kommt.

III. W. SILBERSCHMIDT (1919) hat im Laufe von zwei Jahren bei einem Affen (Pavian) 57 Einspritzungen von Lepraeciter ausgeführt. Auf die ersten Injektionen reagierte das Tier nach einer langen Inkubationsperiode (mehr als 3 Monate); bei den weiteren Einspritzungen kam es regelmäßig nach 8 und sogar nach nur 3—4 Tagen zum Auftreten von Knoten und fibrösen Strängen. Diese Läsionen waren nach 6—8 Wochen wieder verschwunden.

IV. SUKAI (zitiert von JADASSOHN im Kapitel „Lepra“, Handbuch KOLLE und WASSERMANN, 2. Aufl., Bd. 5) beobachtete, daß Meerschweinchen, die auf die erste Einspritzung von Lepraemulsionen nicht reagierten, nach einer zweiten, 2—3 Wochen später ausgeführten Behandlung erkrankten oder verendeten. Es kam bei diesen Tieren zur Bildung einiger Lepraknoten und zu Kachexie. Die japanischen Tanzmäuse hingegen waren schon bei der ersten Einspritzung, und noch mehr bei den darauffolgenden, empfindlich gegen Lepramaterial.

V. H. MUCH (1912) hat zusammen mit LESCHKE Meerschweinchen, die gegen Tuberkulose immunisiert waren, mit Leprabacillen behandelt, die mit der Antiforminmethode aus Lepraknoten isoliert und höchstwahrscheinlich darin bereits abgetötet waren. Zur Einspritzung wurde eine ganz geringe Keimmenge verwendet. Bei den Kontrolltieren wurden die eingespritzten Keime ohne Reaktion absorbiert und zerstört; bei den immunisierten Meerschweinchen kam es an der Injektionsstelle zur Phlogosebildung und hierauf zum Auftreten eines nekrotischen Herdes, der äußerst langsam eliminiert wurde. Viel interessanter waren gleichartige Versuche an normalen Ziegen und an Ziegen, die zu Immunisierungszwecken lange mit Tuberkelbacillen vorbehandelt worden waren. Zur ersten Einspritzung wurden Leprabacillen verwendet, die allem Anscheine nach zum größten Teil abgetötet und überdies sehr spärlich waren. Bei den Kontrolltieren gelangten diese Keime leicht zur Absorption; bei den immunisierten Ziegen bildeten sich nach 10—14 Tagen harte, bohnen große Knoten, die an der Injektionsstelle lokalisiert blieben. Wie die mikroskopische Prüfung zeigte, bestanden dieselben aus Granulationsgewebe mit Epithelzellen und Riesenzellen und waren von einem tuberkulösen Granulom nicht unterscheidbar.

Auf die zweite Injektion von Lepramaterial, das reichlich größtenteils abgetötete Bacillen enthielt, reagierte eine der immunisierten Ziegen nach 14tägiger Inkubation mit Bildung einer taubeneigroßen Geschwulst, die anfangs hart war und nach 3 Wochen erweichte. Die Geschwulst entwickelte sich dann

weiter, erreichte die Größe eines kleinen Apfels, um hierauf abzunehmen und sich zu absorbieren. Die andere Ziege reagierte auf die Einspritzung einer gleichen Menge Lepramaterial mit der Bildung eines bleistiftdicken Stranges, der sich weiter vergrößerte und teigige Fluktuation zeigte. Bei Punktion entfloß daraus Eiter, worauf der Strang kleiner wurde und schließlich verschwand, um nur eine starke Bindegewebsverdickung zurückzulassen. *Keine Reaktion war bei den Kontrolltieren zu verzeichnen, obgleich sie mit derselben Menge Lepramaterial behandelt worden waren.*

Die gleichen schon zweimal mit Lepramaterial behandelten Ziegen zeigten infolge einer dritten, reichlicheren Einspritzung mit lebenden Leprabacillen *in situ* das eine Tier eine ausgedehnte Infiltrationszone, das zweite einen fingerdicken Strang; bei beiden Tieren ergab die histologische Prüfung des mit Punktion entnommenen Materials das Vorhandensein eines granulomatösen Gewebes, das aus typischen Tuberkeln und Riesenzellen bestand.

Keine Läsion war bei den Kontrolltieren nachweisbar. Die Komplementbindung, bei der eine Leprabacillensuspension aus mit Antiformin verdauten Lepromen als Antigen diente, ergab in diesem Falle negative Resultate, während sie bei den zuerst gegen Tuberkulose immunisierten und dann, nach oben angegebener Art, mit HANSENSchen Bacillen behandelten Ziegen einen positiven Ausfall zeitigte. Vor der Behandlung mit Leprabacillen war jedoch die Komplementablenkung auch bei diesem Tier negativ gewesen. In der Zusammenfassung der Arbeit macht dieser Forscher darauf aufmerksam, daß ein Mikroorganismus, der im unbehandelten Tiere keine bedeutenden pathologischen Veränderungen erzeugt, in einem mit ähnlichen abgetöteten Keimen vorbehandelten Organismus aber zu ausgesprochenen Läsionen führen kann, die jedoch denen bei der spontanen Infektion des Menschen vorkommenden nicht völlig entsprechen.

2. Chronische Enteritis der Rinder.

C. C. TWORT und T. CRAIG (1913). Während die einmalige intravenöse Einspritzung von Kulturen des JOHNSchen Bacillus auch in sehr hohen Dosen bei den Tieren keine klinisch nachweisbare, toxische Wirkung auslöst, führt hingegen die wiederholte Injektion der gleichen Keime oft zum Tode. Auch Kaninchen, die gegen Keime aus der Gruppe der säurefesten Bacillen immunisiert sind, verenden häufig nach einer intravenösen Einspritzung ziemlich kleiner Dosen eines abgetöteten Bacillus paratuberculosis; ebenso werden Tiere, die gegen den JOHNSchen Bacillus immunisiert sind, empfindlich für die Einspritzung geringer Mengen von Saprophyten, die in der Systematik diesem Keime nahe stehen.

Bei überempfindlich gemachten Kaninchen ist die Einspritzung von JOHNSchen Bacillen gefährlich, erzeugt Kachexie und führt häufig zum Tode, ohne aber das wahre Krankheitsbild der chronischen Enteritis zu erzeugen. Die Bacillen verweilen auch bei normalen Tieren lange Zeit in den Organen, da sie eine große Resistenz gegen die Abwehrkräfte des Organismus besitzen.

3. Tuberkulose.

I. GRANCHER und HIP. MARTIN (1891—1893) beobachteten anlässlich ihrer Versuche, Kaninchen mit löslichen Produkten aus Tuberkelbacillenkulturen zu immunisieren, daß nach einer solchen Behandlung die Resistenz der Tiere

gegenüber der Probeinfektion nicht abgenommen, sondern vielmehr zugenommen hatte.

II. DAREMBERG (1892) hat im Laboratorium von STRAUSS Kaninchen intravenös oder subcutan mit 5 ccm Serum eines Hundes behandelt, der mit menschlichen Tuberkelbacillen infiziert worden war; die gleichen Tiere wurden hierauf, zusammen mit den Kontrollen, mit menschlichen Tuberkelbacillen, nachbehandelt. Sämtliche mit Serum vorbehandelte Kaninchen verendeten rascher und bei einem bedeutenderen Gewichtsverlust als die Kontrolltiere. Durch die Vorbehandlung mit Serum von tuberkulisierten Tieren werden also die Kaninchen nicht refraktär gegen die menschliche Tuberkulose, sondern es scheint im Gegenteil diese Behandlung den Verlauf der Krankheit zu beschleunigen.

III. O. BAIL (1905). Wird das Exsudat tuberkulöser Meerschweinchen zusammen mit Tuberkelbacillen in die Peritonealhöhle normaler Meerschweinchen eingespritzt, so kommt es zur Bildung eines sehr zellarmen Exsudates und es erfolgt in kurzer Zeit der Tod.

IV. CALMETTE und GUÉRIN (1906). Verabreicht man einem Rinde eine kleine Menge fein verteilter Perlsuchtbacillen, so erkrankt das Tier sicher an Tuberkulose der Lymphdrüsen oder der Lungen oder auch an beiden Formen zugleich und es reagiert während 1—2 Monaten und darüber auf Tuberkulin. Wird ein solches Tier vor jeder Gelegenheit einer Reinfektion geschützt, so erfolgt wahrscheinlich die Heilung der Krankheit; das Tier reagiert nicht mehr auf Tuberkulin und erwirbt, wenigstens vorübergehend, eine wahre Tuberkuloseimmunität. Wird aber das Rind vor der Ausheilung der ersten Infektion neuerdings infiziert, z. B. mittels Einführung von Tuberkelbacillen in den Magen-Darmkanal, so verschlimmern sich die Läsionen und zeigen keine Neigung mehr zur Heilung. CALMETTE und GUÉRIN sind der Meinung, daß viele Rinder und auch Menschen tuberkulös geworden sind, einzig darum, weil sie sich vor der Ausheilung der ersten Läsion mit Tuberkulose reinfizierten und somit eine Überempfindlichkeit erworben haben, die den Verlauf der Krankheit erschwert und progressiv gestaltet. Durch die erste Lokalisierung der Keime im Organismus wird demnach eine spezifische Minderwertigkeit verursacht, der zufolge durch ein erneutes Eindringen von Keimen der Verlauf der primären Krankheit schwerer gestaltet wird, da nunmehr Zellen geschädigt werden, die überempfindlich sind und der nötigen Reaktionsfähigkeit entbehren.

V. S. BELFANTI und P. STAZZI (1906). Die Tuberkuloseimpfung nach BEHRING ist für junge Rinder an und für sich unschädlich. Eine solche Impfung verleiht den jungen Rindern erhöhte Resistenz gegen eine subcutane Infektion mit aktivem Tuberkulosevirus.

„Während der Impfperiode können aber die Tiere für eine spontane Infektion mit Tuberkulose leichter empfänglich sein; die BEHRINGsche Methode schließt also während der Impfperiode (die ungefähr 5 Monate dauert) nicht jene Maßnahmen aus, die geschaffen sind, die Tiere vor der natürlichen Infektion zu schützen, sondern läßt dieselben im Gegenteil ganz besonders angezeigt erscheinen.“

VI. CALMETTE und GUÉRIN (1911). Das Serum von Rindern, die mit wiederholten intravenösen Injektionen von durch serienweise Züchtung auf Ochsen-galle abgeschwächten Keimen gegen Tuberkulose hyperimmunisiert wurden, entfaltete bei den eingehaltenen Versuchsbedingungen weder Schutz- noch

Heilwirkung gegen die Tuberkulose der Meerschweinchen. Wurde ein solches Serum zusammen mit abgeschwächten oder virulenten Bacillen eingespritzt, so förderte es deutlich den Verlauf und die Verbreitung der Läsionen und es zeigten diese Meerschweinchen viel ausgedehntere und rascher auftretende lokale und allgemeine Veränderungen, als andere mit der gleichen Bacillenmenge ohne Serum behandelte Meerschweinchen. Wurden minimale Dosen ($\frac{1}{10\ 000}$ mg) virulenter Bacillen zusammen mit 1 ccm Serum 48 Stunden in Kontakt gelassen und hierauf subcutan eingespritzt, so erzeugte diese Mischung schon nach 8 Tagen typische Läsionen, während bei Verwendung der gleichen Dose von Bacillen allein erst am 25.—30. Tage lokale Veränderungen aufzutreten begannen. Fast die gleichen Resultate waren zu beobachten, wenn die Bacillen vom Serum abzentrifugiert wurden: Die Einspritzung der letzteren führte zu viel schwereren Störungen. Das Serum allein hingegen war sowohl für gesunde als für tuberkulöse Meerschweinchen unschädlich.

Bei späteren Versuchen genügten äußerst geringe Mengen ($\frac{1}{1000}$ mg) virulenter Tuberkelbacillen gemischt mit 1 ccm Serum hyperimmuner Ochsen, um bei subcutaner Einführung die Meerschweinchen in höchstens 2 Wochen tuberkulös zu machen, während bei Einspritzung der gleichen Menge von Bacillen allein zur Auslösung lokaler Läsionen 3—4 Monate erforderlich waren. In gleicher Weise schien die prophylaktische Behandlung mit beträchtlichen Mengen (260 ccm) dieses hyperimmunen Serums die rasche Verbreitung der Keime im Organismus zu fördern. Mit einer Mischung virulenter Bacillen + Serum wurde mit einer wahrhaft erstaunlichen Intensität die Diffusion der Bacillen auf sämtliche Organe und Lymphdrüsen und die deutliche Verschlimmerung der bestehenden Läsionen bewerkstelligt.

VII. In demselben Sinne machen BOQUET und NÈGRE darauf aufmerksam, daß nach JOUSSET bei mit Antituberkuloseserum behandelten Individuen anfangs eine Zunahme der Krankheitserscheinungen zu beobachten war.

VIII. A. ZIRONI (1924). Meerschweinchen, die mit wiederholten geringen Dosen Alttuberkulin und hierauf subcutan mit Bacillenemulsion, ebenfalls in kleinen, kurz aufeinanderfolgenden Dosen, behandelt wurden, verendeten rascher als die mit virulenten Tuberkelbacillen behandelten normalen Meerschweinchen. Die fraktionierten Dosen schädigten die Tiere mehr als eine einmalige Behandlung mit der komplexiven Dose.

IX. F. BEZANCON und A. PHILIBERT (1931). „Les nouveaux-nés, issus de femmes tuberculeuses, semblent être, jusqu'à l'âge de 3 mois, beaucoup plus sensibles à la tuberculose. Cette opinion, déjà soutenue il y a trente ans par STRAUS, qui s'appuyait sur les statistiques de BERTILLON, DESTREE et GALLAMAERTS, est admise actuellement par tous les pédiâtres. La tuberculose maternelle sensibiliserait donc l'enfant.“

In einigen Fällen könnte auch die B.C.G.-Impfung eine derartige üble Nachfolge haben (E. JASO u. a.).

X. P. COSTANTINI (1933) hat auf den Rat ZIRONI'S hin versucht — und zwar zum Teil mit Erfolg — das Krankheitsbild der Muskeltuberkulose zu erzeugen, indem er die Muskelmassen mit wiederholten Injektionen kleiner Dosen untervirulenter oder abgetöteter Bacillen sensibilisierte und hierauf die infektiöserzeugende Bacillenmenge intravenös einführte.

XI. BORREL (1893—1894), JEAN ALBERT WEIL und R. F. GUYON (1931) und J. ALBERT WEIL (1932). Kaninchen, bei denen die Tuberkelbacillen so eingespritzt werden, daß ein Zudrang der polynucleären Leukocyten zu denselben möglich ist, zeigen sich der Infektion gegenüber weniger resistent als die Kaninchen, bei denen die Leukocyten vom Infektionsherd ferne gehalten werden. Die Reaktion des Organismus kann bei einem abnorm lebhaften allergischen Zustand schädlich sein. Es wäre möglich, daß die Leukocytose mit der darauffolgenden Phagocytose zur Diffusion der Keime beitragen könnte; ob dieses aber der wahre Wirkungsmechanismus der beteiligten Leukocyten sei, ist nicht sicher festgestellt.

XII. G. FINZI (1931—1933, nach einem mündlichen Bericht).

Kälber sind selten tuberkulös, selbst wenn sie sich in einem stark verseuchten Milieu aufhalten (was auch von VALCARENCHI und BABONI, Assistenten von FINZI, bestätigt worden ist).

Von den mit B.C.G. geimpften Kälbern aus Gehöften mit hoher Tuberkulosemorbilität, erkrankt ein hoher Prozentsatz an Tuberkulose, höher sogar als es bei den Kontrolltieren der Fall ist; ähnliche Beobachtungen machten MAGENTA, DE AMBROGIO, BABONI und andere mehr.

FINZI vergleicht seine eigenen Daten mit denen von WATSON, der bei streng durchgeführten Untersuchungen nicht nur, wie auch UHLENHUTH, zu deutlich ungünstigen Resultaten gelangte, sondern ferner in 72 Autopsien, die im Laboratorium ausgeführt wurden, tuberkulöse Läsionen bei 78,4% der mit B.C.G. geimpften Kälber, bei 90% der mit Tuberkelbacillen geimpften Rinder und bei 75% der Kontrollrinder nachgewiesen hat.

4. Streptotricheeninfektion.

I. DESSY G. (1926) kam auf Grund höchst interessanter, unter der Leitung von ZIRONI ausgeführten Untersuchungen zu folgenden Schlüssen:

Die intravenöse und intraperitoneale Einspritzung der säurefesten Streptotrix führt bei Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Ratten zum Auftreten von knotenartigen Läsionen, die sämtliche Eingeweide befallen können, hauptsächlich aber in der Niere lokalisiert bleiben.

Die subcutane Einführung der Streptotrix erzeugt bei oben genannten Tierarten und außerdem beim Hund und bei der Taube keine verbreiteten Läsionen, sondern nur lokale Abscesse, welche entweder durch Entleerung nach außen oder durch Reabsorption zur Heilung gelangen.

Kein positives Resultat ist durch aktive Immunisierungsversuche an Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten zu erhalten, wenn als Impfstoff Streptotricheenkulturen verwendet werden, die entweder auf 100° erhitzt oder eine Woche bei 56° getrocknet, oder mit Schwefeläther entfettet wurden; die gleichen negativen Resultate zeitigen Immunisierungsversuche mit durch Äther extrahierten Substanzen oder mit Nucleoproteiden.

Intradermale oder subcutane Einspritzungen der lebenden Streptotrix schützen Kaninchen und Meerschweinchen nicht vor einer auf intraperitonealem oder intravenösem Wege erfolgten Infektion.

Die geimpften Tiere, namentlich die mit lebenden Streptotricheen behandelten zeigen bei der Probeinfektion eine viel größere Empfindlichkeit als die Kontrolltiere und verenden auch viel früher als letztere.

Ebenso sind Kaninchen, welche intravenös mit dem Serum eines gegen die säurefeste Streptotrix immunisierten Hundes behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollen, der Probeinfektion gegenüber viel weniger resistent.

II. HEIYIRO NAKAJAMA (zit. von REDAELLI) berichtet in einem Studium über die pathogenen Eigenschaften der *Actinomyces Eppingeri* über ähnliche Resultate wie DESSY. „Nach einer langen, mehrere Jahre in Anspruch nehmenden Reihe von Übertragungen war die Virulenz seiner Kultur so sehr abgeschwächt, daß die Einspritzung von 12 Agarkulturen in die Peritonealhöhle eines Meerschweinchens nur eine ganz leichte, vorübergehende Krankheit auslöste. Zufällig beobachtete er aber, daß sich die Meerschweinchen, welche intraperitoneal mit viel kleineren Mengen (3 Kulturen) behandelt wurden, gegen weitere Actinomyceteninjektionen überempfindlich zeigten; eine derartige Überempfindlichkeit äußerte sich nicht sogleich, sondern erst ungefähr 7 Tage nach der Einspritzung und dauerte 3—4 Wochen. Wurde während dieses Zeitraums den Meerschweinchen die gleiche Dose wie die erstmalige in die Peritonealhöhle eingespritzt, so verendeten sie nach wenigen Tagen mit den Symptomen einer diffusen Pseudotuberkulose des Peritoneums und des Epiploons.“

III. P. REDAELLI (1928) stellte mit der auch von DESSY verwendeten säurefesten Streptotrix, die er als „*Nocardia Sanfelicei*“ bezeichnet, eine Reihe von Untersuchungen an und konnte nachweisen, daß die Einführung auf verschiedenem Wege kleiner, wiederholter Dosen dieses Haarpilzes bei empfänglichen Tieren zuweilen einen Zustand von Überempfindlichkeit erzeugt, demzufolge die Verabreichung der tödlichen Dose viel schneller zum Tode führt als es bei den Kontrolltieren der Fall ist, zuweilen aber dagegen einen Zustand von erhöhter Resistenz herbeiführt, weshalb es zu einer chronischen Krankheit kommt oder zu einer Krankheit, die mit Heilung endigt.

5. Pseudotuberkulose der Nagetiere.

G. DESSY (1925) beschäftigt sich in einer genauen und fleißigen unter ZIRONIS Leitung ausgeführten Versuchsreihe mit dem pathogenen Vermögen eines Pseudotuberkulosebacillus, aus der Art des von PFEIFFER-WELLMANN beschriebenen, wobei er zu folgenden Feststellungen gelangt:

Auf wiederholte subcutane Einspritzungen abgetöteter Keime reagieren die Meerschweinchen mit größerer Intensität als auf die einmalige Injektion der Summe von den einzelnen Dosen.

Die so vorbehandelten Meerschweinchen werden nach einer gewissen Zeit für eine Injektion von lebenden Keimen empfindlicher als die nicht vorbehandelten Tiere. Eine derartige Überempfindlichkeit ist nicht passiv übertragbar.

Es gelingt nicht, Meerschweinchen und Kaninchen mit wiederholten Einspritzungen löslicher Extrakte der betreffenden Keime gegen eine Infektion mit lebenden Bacillen zu immunisieren; im Gegenteil hat es den Anschein, als seien einige der so behandelten Tiere der Infektion gegenüber empfindlicher als die nicht vorbehandelten Tiere.

Das Kaninchen reagiert auf die subcutane Einführung der Keime mit der Bildung eines Infiltrates an der Injektionsstelle. Bei Wiederholung der Einspritzungen nimmt die lokale Sensibilität zu (früheres Auftreten von größeren Abscessen), doch kommt es niemals zu einer Generalisierung der Krankheitsform.

6. Rotz.

I. M. NICOLLE (1906). Diesem scharfsinnigen, originellen Forscher verdanken wir das an Daten reichste Studium auf diesem Gebiete, das sicher einen weitgreifenderen und tieferen Einfluß auf die Entwicklung unserer Kenntnisse und auf das Thema selbst ausgeübt hätte, wenn die Forscher der mit Anaphylaxie identifizierten Überempfindlichkeit, auf der Suche nach mehr augenscheinlichen, leichter nachweisbaren Phänomenen, inzwischen nicht ihre Methoden geändert hätten.

Bei Meerschweinchen und auch bei anderen Tierarten, erzeugt die auf einem beliebigen Wege erfolgte Einführung toter Rotzbacillen eine Überempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegen eine weitere Einspritzung von Rotzbacillen, die aber äußerlich durch kein besonderes pathologisches Zeichen zum Ausdruck kommt und sich nur bei der Reinfektion äußert. Zur Erreichung eines solchen Resultates sind kurz aufeinanderfolgende Einspritzungen sehr geringer Dosen von abgetöteten Keimen besonders geeignet; weniger zweckentsprechend zeigen sich die kleinen Dosen lebender Bacillen und noch weniger große Mengen lebender, hypovirulenter Rotzbacillen, welche letztere zum Ausbruch eines schweren, aber nicht tödlichen Rotzes führen, der nach der Heilung einen Überempfindlichkeitszustand zurückläßt, welcher aber durch eine deutliche und starke Immunität versteckt oder maskiert wird.

Die Folgen der Überempfindlichkeit sind in dem Verlaufe der durch intracutane Einspritzungen von Rotzbacillen erzeugten Reaktionen zu erkennen. Es lassen sich dieselben, je nach ihrer Intensität, folgendermaßen einteilen:

- a) normale Reaktionen;
- b) verlängerte Reaktionen, die aber die Intensität der normalen besitzen;
- c) verlängerte Reaktionen mit partieller Herderweichung und darauffolgender Absorption;
- d) partielle phlogistische Reaktionen, gefolgt von Vereiterung;
- e) akute, in einer Vereiterung bestehende Reaktionen;
- f) sehr akute Reaktionen, mit Nekrose einer Strecke des cutanen und subcutanen Gewebes und Ausscheidung des nekrotischen Herdes.

Die hauptsächlichste Charakteristik der Reaktion in überempfindlichen Tieren ist das progressiv raschere Auftreten der Reaktion und die immer mehr ausgesprochene Intensität der Reaktionserscheinungen.

Weniger geeignet für ein genaues Studium sind Reinokulationen in die Peritonealhöhle, die auch zu einer sehr akuten Peritonitis oder zu einer häufig tödlich endenden Intoxikation führen können. Noch weniger geeignet für das Studium der Rotzallergie ist die Reinjektion ins Muskelgewebe, welche nicht gestattet, den Verlauf der Reaktionen zu verfolgen.

Außer der Lokalreaktion sind bei Reinjektionen an überempfindlich gemachten Tieren auch verallgemeinerte Intoxikationserscheinungen wahrzunehmen, die augenscheinlich unerklärlich sind, wie übrigens auch die Lokalerscheinungen selbst.

Überempfindlichkeitserscheinungen kann man nicht nur mit toten Keimen gegen lebende oder abgetötete Bacillen erzeugen, sondern auch durch Vorbehandlung mit lebenden Keimen gegen lebende oder abgetötete Bacillen; im allgemeinen ist die Aufstellung des folgenden Gesetzes berechtigt: die Über-

empfindlichkeit tritt um so schneller auf, je toxischer die verwendeten Bakterienstämme sind; bei gleicher Toxizität, je zahlreicher die Einspritzungen vorgenommen werden; wenn Toxizität und Dosen gleich sind, je schneller nacheinander die Injektionen zur Ausführung gelangen.

Bei den Tieren, welche mit einem in Entwicklung stehenden oder auch anscheinlich bereits erloschten Rotzherd behaftet sind, kann die Einspritzung toter oder lebender Rotzbacillen, bei Wahl einer geeigneten Dosis, unter anderem auch den entzündlichen Prozeß im Infektionsherd neuerdings anfachen und so zu einer oft sehr schweren Verbreitung der Infektion führen. Somit erklärt sich die große Bedeutung, die der Reinfektion beim Auftreten eines bösartigen Verlaufes der Krankheit zukommt.

Nach M. NICOLLE ist die Überempfindlichkeit bei Rotz nicht anders als die anaphylaktische Überempfindlichkeit — wie er als erster bewiesen hat — an die Gegenwart von Antikörpern gebunden, die sich von den immunitäts-erzeugenden Antikörpern unterscheiden und daher passiv übertragbar sind. Auf Grund dieser Beobachtungen teilt er die Antikörper in zwei große Kategorien ein: in solche, welche die Infektion fördern und in solche, welche sie hemmen; mit andern Worten, in „gute und schlechte Antikörper“. Anlässlich von Infektionskrankheiten oder Vaccinationen bilden sich die einen oder die andern, evtl. auch die einen und die andern, und es kommt, je nach dem Vorwiegen der ersteren oder letzteren, zur Überempfindlichkeit oder zur Immunität, während ein Mitvorhandensein beider Kategorien zum gleichzeitigen Bestehen zweier Zustände führt, die miteinander in Antagonismus zu stehen scheinen.

II. TACHAROW (zitiert von RAVENNA im Kapitel „Rotz“ des Handbuches von LUSTIG „Malattie infettive dell'uomo e degli animali“, Bd. 1, S. 681, 2. Aufl.) ist der Ansicht, daß die Einspritzung von Produkten aus Rotzkulturen die Überempfindlichkeit der Tiere gegen Rotz steigern könne.

7. Syphilis.

H. NOGUCHI (1913), von der Meinung ausgehend, es gelinge die experimentelle Erzeugung des Krankheitsbildes der progressiven Paralyse des Menschen, wenn man das für eine direkte Einführung der SCHAUDINNSchen Spirochäte höchst refraktäre Gehirn von Affen oder Kaninchen zuerst sensibilisiert, hat 5 Monate lang Kaninchen wiederholt intravenös mit lebenden oder abgetöteten Spirochäten behandelt und ihnen hierauf ein ganz kleines Stückchen Kaninchenhoden-Syphilom, das reichlich Spirochäten enthielt, unter die Dura mater eingeführt oder auch eine Emulsion des gleichen Materials direkt in die Hirnsubstanz. Eine solche Behandlung wurde an 12 vorher sensibilisierten Kaninchen und an 4 Kontrolltieren ausgeführt: es blieben sämtliche Tiere 2 Monate lang gesund; in der Folge aber zeigten einige der sensibilisierten Tiere Betäubung, Abgeschlagenheit, Spasmus der Gelenke und leichte Ataxie. Diese Symptome verschlimmerten sich derart, daß sie die den Kaninchen eigene, sprungweise Gangart unmöglich machten. Die Wassermannreaktion, welche NOGUCHI mittels geeigneter Abänderungen auch bei Kaninchen anwendbar gestaltete, wurde bei einigen der sensibilisierten Tiere positiv, blieb aber bei den Kontrolltieren negativ. Nach 5 Monaten wurden die Kaninchen getötet und das Gehirn histologisch untersucht; die Resultate waren folgende: unter den 12 sensibilisierten Kaninchen bestand bei 3 eine diffuse, exsudative Meningitis; bei 1 eine

ausgesprochene unilaterale Atrophie des Stirnlappen; bei anderen 2 eine diffuse Gehirnsklerose und bei einem kleine Flecken in der Schläfengegend. Keine histologischen Veränderungen waren hingegen bei den Kontrolltieren zu verzeichnen. Mit der mikroskopischen Untersuchung konnte NOGUCHI in den Gehirnen der sensibilisierten Tiere, zuweilen in einigen Zonen Wucherungen der Glia, ohne Läsionen der Nervenzellen, nachweisen. Nur bei einem der Kontrollen war eine leichte, diffuse Lymphocytose zu beobachten.

NOGUCHI zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß durch eine Vorbehandlung mit Spirochäten, das von Natur aus gegen die *Spirochaeta pallida* refraktäre Kaninchenhirn sensibilisiert und so für eine wirkliche Spirochäteninfektion empfänglich gemacht werden kann.

Auf Grund späterer Untersuchungen von STEINER, WEYGANDT und JACOB, denen es gelungen ist, ohne vorherige Sensibilisierung bei den Kaninchen die von NOGUCHI beschriebenen Läsionen und auch solche, die denen der progressiven Paralyse des Menschen noch näher standen, zu erzeugen, ist PULIDO VALENTE jedoch geneigt, der Sensibilisierung im allgemeinen ihre Bedeutung abzuspochen. In der Tat aber beweisen die Daten von STEINER, WEYGANDT und JACOB einzig und allein, daß die verschiedenen Spirochätenstämme und Kaninchenrassen weder die gleiche Virulenz noch dieselbe Resistenz besitzen; sie ändern jedoch nichts an der von NOGUCHI festgestellten Tatsache, daß bei der verwendeten Kaninchenrasse und mit dem Spirochätenstamm über den er verfügte, die Einspritzung des Materials ins Gehirn, ohne vorausgehende Sensibilisierung, keine direkte Läsion zu erzeugen imstande war.

8. Infektion durch andere Spirochäten.

I. ZIRONI und CAPONE (1918) erzeugten bei einem Kaninchen einen sehr schweren hämorrhagischen Symptomenkomplex, indem sie dem Tiere zuerst das 30 Minuten auf 45° erhitzte Blut eines ikterischen Meerschweinchens einspritzten und 7 Tage später mit dem im präagonalen Stadium aus einem infizierten Meerschweinchen entnommenen Blute eine zweite Injektion ausführten.

II. E. CUBONI (1929) hat auf ZIRONI'S Rat festzustellen versucht, ob es möglich ist, die Resistenz des Kaninchens gegen die *Spirochaeta Duttoni* zu vermindern oder aufzuheben, wenn man der Infektion eine oder mehrere Behandlungen mit kleinen Mengen dieser Spirochäte vorausschickt.

Bei einem von 12 Tieren der ersten Gruppe, die 6 Injektionen eines reichlich *Spirochaeta Duttoni* enthaltenden Mausblutes erhalten hatten, und bei anderen 2 Tieren der zweiten, mit 8 Injektionen vorbehandelten Gruppe, waren während eines bestimmten, mehr oder weniger langen Zeitraumes die Spirochäten entweder direkt oder mittels Einspritzung von Mäuseblut im kreisenden Blute nachweisbar; sie verweilten darin länger als es bei den mit einer einzigen, großen Blutmenge infizierten Tieren der Fall ist. Viele andere, weniger stark sensibilisierte Kaninchen überstanden hingegen die Probeinjektion, ohne sich nachweisbar zu infizieren.

9. Infektion durch Hyphepilze.

I. CHARRIN und OSTROWSKY (1896). Die wiederholte Behandlung mit löslichen Produkten der Soorpilze ist nicht imstande Immunität zu verleihen, sondern scheint in den meisten Fällen geeignet, die Empfänglichkeit für das

Oidium zu steigern (zitiert von PLAUT in KOLLE und WASSERMANN, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 5, „Hyphepilze oder Eumyceten“).

II. BOQUET und NÈGRE (1919) verfolgten das pathogene Vermögen einer Kultur des *Cryptococcus* von RIVOLTA und machten dabei interessante Beobachtungen über die normale Empfänglichkeit des Pferdes und über die auf die Infektion folgende Allergie. Die erste Behandlung mit Eiter der epizootischen Lymphgefäßentzündung oder mit einer Kultur ihres spezifischen Erregers führt zur Bildung eines Knotens, der zwar an Größe zunimmt, jedoch immer kegelförmig bleibt und ohne weitere Diffusion oder Metastasenbildung ausheilt. Die Wiederholung der Einspritzungen des gleichen pathogenen Materials (Eiter oder Kultur) führt bei dem vorbehandelten Tiere, nach einer sehr kurzen Inkubationsperiode, zur Bildung eines neuen, mit dem zuerst aufgetretenen identischen Infektionsherdes (der nach einer um so kürzeren Latenz auftritt, desto ausgesprochener die Überempfindlichkeit des Tieres ist) und überdies zum Wiederaufflackern der Phlogose an den alten Herden. Diese letzteren werden entweder der Ausgangspunkt einer weiteren Diffusion längs der sehr verdickten Lymphbahnen oder erzeugen an entfernten Stellen neue Lokalisierungen, so daß die experimentell erzeugte Infektion in allen Einzelheiten der spontanen Krankheit ähnlich ist.

Während des Verlaufes der Infektion sind die Tiere auch für die Behandlung mit abgetöteten Kryptokokken überempfindlich, denen gegenüber sie eine große Intolleranz zeigen, indem sie auf die Einspritzungen mit um so intensiveren Lokal- und Herderscheinungen reagieren, desto weiter das primäre Auftreten der Krankheit entfernt liegt, um schließlich immer rascher auftretende, sterile Abscesse zu bilden.

Nach Ablauf eines bestimmten Zeitraumes (etwa 50 Tage) folgt auf die Überempfindlichkeit ein ausgesprochener Immunitätszustand die Einspritzungen virulenten Materials führen nun zu keinen merklichen Krankheitserscheinungen mehr und die bestehenden Infektionsherde heilen aus. Nach den Autoren ist diese besondere, im Verlaufe der Krankheit auftretende Überempfindlichkeit des Pferdes, die hauptsächlichste Ursache der Rezidive oder der unerwarteten Verschlimmerungen, die durch interkurrente Krankheiten oder durch erneute, minimale Reinfektionen ausgelöst werden und der Verlauf sowie die Verbreitung der primären Krankheit anregen und fördern.

Subcutane oder intravenöse Injektionen von Antikryptokokkus-Serum haben bei an Lymphgefäßentzündung leidenden Tieren als unmittelbares Resultat: Lebhaftige Phlogose an den Läsionen (Herdreaktion), Schmelzung und rasche Ulzeration der Knoten, Zunahme der bestehenden Vereiterung. Antiblastomyceten-Serum führt zu gleichartigen, jedoch weniger intensiven Reaktionen. BOQUET und NÈGRE vergleichen diese Resultate mit denen, welche LAVERDE und CARRASQUILLA für die Leprabehandlung beschrieben haben, und auch mit den Ergebnissen von METSCHNIKOFF und BESREDKA, die bei der Behandlung dieser Infektion, anstatt eines Serums mit angeblich antibacillärer Wirkung, ein hämoleukotoxisches Serum verwendeten. Bei geeigneter, äußerst vorsichtiger Anwendung kann das Antikryptokokkus-Serum nach einer vorübergehenden Steigerung der Phlogose die Ausscheidung der Keime als Fremdkörper fördern und die Heilung der Infektion herbeiführen.

10. Brucella-Infektionen.

I. A. ZIRONI (1920). Die mit einem bestimmten, abgeschwächten Stamm von *Brucella Bang* behandelten Meerschweinchen reagieren auf die subcutane Einspritzung einer ganzen Agarkultur dieses Keimes mit lokaler Infiltration und Übelbefinden, einen Zustand, der einige Tage dauert, worauf die Tiere wieder normal sind. Andere Meerschweinchen aber, die täglich mit geringen Dosen der gleichen *Brucella* behandelt werden, gehen einem raschen Verfall entgegen oder verenden in einem Zustand schwerer Kachexie. Aus kleinen, subcutanen Abscessen und aus der Milz, nicht aber aus dem Herzblute, ist *Brucella Bang* wieder in Reinkultur zu gewinnen.

Wenn nach Rückkehr zu scheinbar normalen Bedingungen das ein einziges Mal mit einem ganzen Kulturrasen *Brucella Bang* vorbehandelte Meerschweinchen wie das mit wiederholten kleinen Dosen des gleichen Keimes eingespritzte Tier nun noch einmal mit einer massigen Menge *Brucella Bang* behandelt wird, so ist zu beobachten, daß das erste Tier diese Nachbehandlung ohne merkliche Störung verträgt, also immun geworden ist, während das zweite Meerschweinchen an Marasmus zugrunde geht und außer einem kleinen Absceß an der Injektionsstelle, Hyperämie der Lungen, der Leber und der Nieren aufweist, sowie eine enorm vergrößerte Milz, welche mit winzig kleinen Knötchen, die wie Miliarknötchen aussehen, bedeckt ist. Die aus dem Herzblut, der Milz und dem subcutanen Gewebe angelegten Kulturen geben nur für *Brucella Bang* einen positiven Ausfall.

Auf gleiche Weise wird die Einspritzung eines ganzen Kulturrasens abgetöteter *Brucella Bang* gut von dem Meerschweinchen vertragen, während die täglich wiederholten kleinen Mengen des gleichen Keimes bei einem Meerschweinchen einen bedeutenden, zum Tode führenden Verfall, bei anderen zwei Tieren ausgesprochenen Marasmus hervorrufen.

Drei von diesem Versuche überlebende Meerschweinchen werden, nachdem sie sich erholt hatten, mit lebenden *Brucella Bang* behandelt: Das erste, mit geringen Dosen vorbehandelte Tier verendet und die Autopsie zeigt eine vergrößerte, harte und granulöse Milz; die beiden anderen werden kachektisch und zeigen Absceßbildung an der Injektionsstelle. Bei den unbehandelten Meerschweinchen hingegen ist nach Einspritzung der gleichen Suspension nur eine kleine, lokale Geschwulst zu beobachten, die ohne merkliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes bald wieder verschwindet. Analoge, nur etwas weniger ausgesprochene Befunde erhob ZIRONI bei Einspritzung fraktionierter Dosen eines Pseudo-Milzbrandbacillus, eines *B. subtilis* und eines *B. putrificus* vom Typus LUDERITZ-SANFELICE.

II. A. CORPACI (1929) führte auf Rat und unter der Leitung von ZIRONI eine Reihe Vaccinationsversuche gegen *Brucella Bang* an Meerschweinchen aus. Er konnte dabei feststellen: „daß kleine, wiederholte Dosen lebender und abgetöteter *Brucella Bang*, die in kurzen Zeitabständen subcutan bei den Meerschweinchen eingespritzt wurden, Veränderungen der Organe und des Allgemeinzustandes der Tiere auslösten, deren Reaktionsvermögen bedeutend modifizierten und sie gegen die schädliche Wirkung einer einmaligen, massiven, auf verschiedenem Wege erfolgten Einspritzung der gleichen lebenden oder abgetöteten Keime in hohem Maße empfänglich machten. Die so behandelten Tiere

verendeten fast sämtlich innerhalb der ersten 24 Stunden, die auf die Einführung der massiven Dose lebender oder toter Keime folgten, während andere, gleich schwere, unbehandelte Meerschweinchen, die als Kontrolle dienten, durch die gleiche Behandlung nicht im geringsten geschädigt wurden.“

III. EYRE (zitiert von LUSTIG und VERNONI: „La febbre ondulante“ — Verlag Un. Tip. Edit. Tor. 1927, S. 79): „In einigen Fällen kann eine fortgesetzte Impfung mit abgetöteten Kulturen (von *Brucella* Bang) in den Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen) zwar das Auftreten eines persistenten, deutlichen Agglutinationsvermögen des Blutes zur Folge hatte; diese Behandlung kann aber auch die Tiere für eine Reinjektion mit lebenden, virulenten Kulturen überempfindlich machen.

IV. E. FUGAZZA, R. SCALABRINO, C. PATANÉ, L. AIELLO (1931—1933) haben im Laboratorium von ZIRONI Versuche angestellt, um festzustellen, welche Verabreichungsmodalität am geeignetsten sei, um mit abgetöteten *Brucella*-kulturen das Auftreten von Überempfindlichkeits- und mitunter auch von Überempfindlichkeitserscheinungen auszulösen und von welcher chemischen Beschaffenheit die Antigene seien, die imstande sind, die studierten Erscheinungen am besten augenscheinlich zu machen.

Sie konnten feststellen, daß mit Nukleoproteiden, Lipoiden und Ultrafiltraten von Bakterien die Hautallergie zur Äußerung gebracht werden kann. Die intraperitoneale Einführung von *Brucella*suspensionen führt die überempfindlichen Meerschweinchen häufig zum Tode, und zwar mit schweren Läsionen der Nebennierenrinde.

Kleine, in die Hoden eingespritzte Mengen abgetöteter Keime, die von normalen Meerschweinchen anstandslos vertragen werden, erzeugen bei überempfindlichen Tieren schwere Parenchymveränderungen, mit Wucherungen der histiocytären Netzzellen und Bildung von Epithelzellen und auch von Riesenzellen, die an das Granulom der Tuberkulose erinnern. Die gleichen Befunde sind in der Milz und in anderen Organen zu erheben.

11. Cholera.

I. CHOUKEVITCH (1911). Von 19 neugeborenen Kaninchen, die subcutan nach der KOLLESchen Methode mit Cholera vibriolen geimpft und hierauf nach dem Verfahren von METSCHNIKOFF per os infiziert wurden, verendeten 14, d. h. 73%, während von 12 Kontrolltieren nur 6, also 50%, der Infektion erlagen. Erfolgte die Infektion nicht per os sondern auf intraperitonealem Wege, mit der minimal tödlichen Dosis, so verendeten nur 20% der geimpften neugeborenen Kaninchen und etwa 83% der Kontrolltiere. Um den Unterschied in den beiden Versuchsreihen einer Erklärung zugänglich zu machen, sei daran erinnert, daß die tödliche Dosis bei der intraperitonealen Einführung eine Teilfraktion der Öse ausmacht, während zur Auslösung der Infektion per os eine enorm höhere Menge erforderlich ist (mehrere Tage lang eine ganze Agarkultur täglich pro Kaninchen).

II. S. METALNIKOV (1928) hat beobachtet, daß bei Larven der „*Galleria Mellonella*“ die Einführung von Cholera vibriolen in allzu hohen Dosen keine Immunität erzeugt, sondern daß vielmehr diese Larven, im Vergleich zu den Kontrollen, gegen das Virus empfindlicher werden. Gut immunisierte Larven,

die eine tödliche Dosis der Vibrionen anstandslos vertragen, sind hingegen dem Multiplum der tödlichen Dosis gegenüber viel empfindlicher als normale Larven und können sogar in einer Minute einem sich entfesselnden anaphylaktischem Shock erliegen. Das gleiche Tier zeigt sich — in Übereinstimmung mit den von DELANOE auf einem anderen Gebiete gemachten Beobachtungen — geringen Keimdosen gegenüber immun, gegen hohe Dosen aber überempfindlich.

12. Geflügelcholera.

Im „Handbuch von HUTYRA und MAREK“ ist auf S. 104 des 2. Bandes zu lesen: „Nach den Untersuchungen von OSTERTAG und ACKERMANN beträgt die Inkubationsperiode nach einer einzigen Einverleibung von mit Geflügelcholera infizierten Organen bei Enten 1—2 Tage und bei Hühnern 4—9 Tage. Bei den Tieren, die eine erste, durch Verfütterung virulenten Materials hervorgerufene Infektion überstanden haben, führt eine erneute Infektion, die per os infizierten Gänse in 19 Stunden und die subcutan infizierten Hühner in 8 Stunden zum Tode. Ein solcher Sachverhalt dürfte auch bei normalen Bedingungen zutreffen.“

13. Streptokokkeninfektionen.

I. HERRY (1904). Die Einspritzung eines Streptokokkentoxins (aus getrockneten, zerriebenen Kulturen) in die Gelenke eines Kaninchen, sensibilisiert das Tier derart, daß eine 8—15 Tage später ausgeführte intravenöse Injektion von Streptokokken einen akuten Gelenkrheumatismus auslöst; die mit der gleichen Keimmenge behandelten Kontrolltiere weisen hingegen an den Gelenken nicht die geringste Veränderung auf.

II. H. K. FABER (1915) hat im wesentlichen die Daten von HERRY bestätigt, indem er nachwies, daß die einmalige, intravenöse Injektion eines spärlich virulenten Streptococcus niemals Arthritis erzeugt, während letztere häufig durch Einspritzung eines stark virulenten Streptococcus ausgelöst wird. Durch die Sensibilisierung, mittels Einspritzung hypervirulenter Streptokokken in situ oder intravenös, werden die Gelenke gegen weitere Injektionen hypovirulenter Keime in die Blutbahn überempfindlich gemacht. Der Autor lenkt die Aufmerksamkeit auf die zwischen seinen experimentellen Feststellungen und der Neigung des polyartikulären Rheumatismus des Menschen zu Rezidiven bestehende, deutliche Analogie.

In Übereinstimmung mit den Befunden von HERRY und FABER stehen auch die interessanten Beobachtungen von KLINGE, CHINI, MAGRASSI, die in dem polyartikulären Rheumatismus eine Granulamatose erblicken, deren Ursache in einer hyperergischen Reaktion der Gelenke und auch verschiedener Organe zu suchen ist. Es handelt sich demnach um einen Überempfindlichkeitszustand gegen Allergene, die beim experimentellen Versuch auch lebloser Natur sein können.

III. MORO (1909). Bei Säuglingen ist der erste Anfall von Angina — besser gesagt der einer Angina entsprechenden Krankheit — durch das Auftreten kleiner, weißer, einige Wochen dauernder Exsudationszonen auf den blassen, leicht geschwellenen Tonsillen gekennzeichnet; dieser Zustand geht mit Fieber einher, das verschiedene Formen aufweisen kann. In keinem Falle werden die Lymphdrüsen des Bezirkes in Mitleidenschaft gezogen. Handelt es sich aber

um Tonsillen, die sich schon öfters infiziert haben, so entwickelt sich ein Zustand von besonderer, lokaler Überempfindlichkeit, der sich bei Rezidiven durch Anschwellung und rasche Entzündung der Tonsillen äußert, mit Leukocytenandrang und Phlogose der zugehörigen Lymphdrüsen. Bei Rezidiven kommt es zu bedeutenden Temperatursteigerungen, zu einem rascheren und schwereren Verlauf der Krankheitsform und es äußert die Infektion eine größere Neigung zum Übergang auf die Atmungswege.

Mit der nicht unwahrscheinlichen Hypothese einer durch die erste Infektion bewerkstelligten Sensibilisierung könnte man, nach MORO, auch eine analoge Erklärung für die Unterschiede finden, die zwischen einer Erkältung bei Säuglingen und einer Erkältung bei größeren Kindern und Erwachsenen zu beobachten sind.

IV. SEGALE (1919). Kaninchen, denen in die oberen Atmungswege Suspensionen des Streptococcus pandemicus eingeblasen werden, zeigen nur vorübergehende Störungen und erholen sich dann wieder; wird die Einblasung mit lebenden Kulturen wiederholt, so verenden diese Tiere in wenigen Tagen mit dem Bilde einer höchst akuten Bronchopneumonie. Durch eine viermalige Vorbehandlung mit abgetöteten Keimen kommt es hingegen bei den Kaninchen zu einer wesentlich erhöhten Resistenz der Atmungswege.

In gleicher Weise beobachtet man bei Ratten, die eine einmalige Behandlung mit dem Streptococcus pandemicus überstanden haben und nach Rückkehr zu ihrem Ausgangsgewicht neuerdings mit der gleichen Keimmenge eingespritzt werden, daß sie ausnahmslos binnen 3—6 Tagen verenden. Ein gleicher Befund ist auch bei Mäusen zu erheben. Interessant dabei ist, daß aus den Organen der Tiere, die infolge intranasaler Reinokulationen verenden, fast niemals der eingespritzte Streptococcus gezüchtet werden kann; man möchte meinen, die Tiere verenden an Intoxikation mit einer Substanz, die am Kontaktpunkt zwischen der sensibilisierten Schleimhaut und dem lebenden Bakterium gebildet wird.

V. CH. LEVADITI (1918). Die durch Einführung abgetöteter Keime provozierte Cutanreaktion liefert bei an Streptokokkeninfektionen erkrankten Individuen weniger deutliche Resultate als bei Gesunden. Je mehr die Krankheit fortschreitet, desto ausgesprochener wird der Unterschied, und er ist dem aus dem Kranken selbst isolierten Stamme gegenüber noch viel deutlicher als gegen heterologe Stämme.

In der großen Mehrzahl der Fälle und während eines sehr langen Zeitraums sensibilisiert der Streptococcus den Organismus, statt ihn zu immunisieren, während doch bei Infektionen anderer Natur das Gegenteil der Fall ist.

Eine derartige Feststellung geht Hand in Hand mit der bösartigen, torpiden Natur der Wunden, die mit Streptokokken infiziert sind, mit dem unbeständigen, tardiven Verschwinden dieses Keimes und mit dem trägen Auftreten der Immunität, die sich übrigens nicht immer einstellt. Für das Auftreten der Überempfindlichkeit und für die Schwierigkeit, mit der sich der refraktäre Zustand bildet, will LEVADITI eine gewisse Unfähigkeit der Gewebe, auf die Reizwirkung der Antigene zu antworten, verantwortlich machen.

Diese Ansichten LEVADITIS finden eine Stütze auch in den früher von HERRY (1915) und von FABER (1916) befürworteten Anschauung, die jedoch später (1923) von SWIFT, HOMER und BOOTS BALPH widerlegt worden ist, nach welcher

die intraartikuläre Einspritzung eines Streptokokkentoxins gegen eine weitere intravenöse Streptokokkeninjektion sensibilisieren sollte, da, zum Unterschied von den Kontrollen, die behandelten Tiere einen typischen Anfall von Gelenkrheumatismus aufweisen.

VI. BROKMAN und MAYZNER (zitiert von LUDWIG HIRSZFELD „Scharlach-ätiologie, Pathogenese und Therapie“ in „Seuchenbekämpfung“. 1929, S. 215) beobachten, daß nach der Einführung großer Dosen Scharlachstreptokokken-Anatoxin die DICK-Reaktion positiv wird. In gewissen Fällen ist die DICK-Reaktion negativ, nicht weil das Blutserum Antitoxin enthält, sondern infolge des Bestehens einer Hautanergie. BROKMAN ist der Meinung, es spiele das zwischen den Zellen und dem Scharlachtoxin bestehende Verhältnis eine große Rolle bei der Pathogenese des Scharlachs. Die DICK-Reaktion kann positiv ausfallen, wenn die Affinität der Zellen für das Toxin jene des in den Säften vorhandenen spezifischen Antitoxins übersteigt. Die Affinität der Zellen für das Toxin kann mittels einer Vorbehandlung mit Toxin oder mit Anatoxin gesteigert werden.

BROKMAN hat auch das Verhalten der Patienten dem Streptococcus gegenüber verfolgt und festgestellt, daß bei Kranken mit negativer Reaktion Komplikationen häufiger auftreten.

VII. J. COOKE (1929). Neugeborene sind für die intradermale Einführung abgetöteter Streptokokken unempfindlich; die später erfolgenden, leichten Infektionen führen aber zur Bildung von spezifischen, intracellulären Antikörpern, welche letztere die rasche Bindung der Toxine an die Zellen bewerkstelligen und demnach außer einer Aviditätssteigerung einen Zustand von Überempfindlichkeit herbeiführen.

Der Scharlach soll nach diesem Forscher der Ausdruck einer erworbenen histogenen Überempfindlichkeit für das Streptokokkentoxin sein. Die Antikörper hingegen, die infolge der Reizwirkung in Überschuß gebildet werden, binden sich in den Säften an die Toxine und machen es denselben unmöglich, die Zellen zu erreichen.

VIII. DOCHEZ (1930). Neugeborene geben auf die DICK-Probe eine negative Cutanreaktion, werden aber DICK-positiv, wenn man sie mit Produkten aus Streptokokken, in sehr geringen Dosen, behandelt. In gleicher Weise können Meerschweinchen und Kaninchen, deren Haut den löslichen Produkten der Scharlachstreptokokken gegenüber unempfindlich ist, durch Behandlung mit Streptokokken oder mit deren Produkten sensibilisiert werden. Die überempfindlich gemachten Tiere zeigen nach Einspritzung lebender Scharlachstreptokokken viel schwerere Krankheitserscheinungen als die Kontrolltiere.

IX. C. L. DERICK und H. F. SWIFT (1929). — C. L. DERICK, C. H. HITCHCOCK und H. F. SWIFT (1930). — CLAWSON (1931). — M. P. SCHULTZ und H. F. SWIFT (1932).

Leichte chronische Infektionen oder zahlreiche kleine Entzündungsherde, die bei Kaninchen durch wiederholte, intracutane Einspritzungen von lebenden, spärlich virulenten Streptokokken ausgelöst werden, haben das Auftreten eines Überempfindlichkeitszustandes gegen Streptokokken zur Folge. Weniger aktiv sind abgetötete Keime. Eine derartige Überempfindlichkeit ist nachweisbar: durch die Hyperreaktion, die nach intracutaner Einführung kleiner Dosen auftritt; durch die Ophthalmoreaktion, welche mittels Applikation der Keime auf

die scarifizierte Hornhaut erzeugt werden kann; durch den tödlichen Ausgang der 24—48 Stunden nach der intravenösen Einspritzung einer Bakterienmenge erfolgt, die von normalen Tieren anstandslos vertragen wird.

Die Vorbehandlung der Tiere auf intravenösem Wege führt eher zu einem Zustand von Immunität als zur Überempfindlichkeit; bei solchen Tieren fällt in der Tat die Ophthalmoreaktion negativ aus und es erzeugt die intracutane Einspritzung der Keime das Auftreten von harten Knötchen, die sich deutlich von den ödematösen, weichen Läsionen, auf breiter Basis unterscheiden, wie sie bei den auf cutanem Wege überempfindlich gemachten Tieren zu beobachten sind.

Zwischen dem Grade der Cutan- und der Ophthalmo-Überempfindlichkeit und dem Gehalt des Blutserums an Agglutininen besteht kein Parallelismus.

X. S. LATTERI (1931). Das Blutserum von Kaninchen, in deren Peritoneum ein Streptokokken enthaltendes, gut abgeschlossenes Kollodiumsäckchen eingeführt wurde, besitzt die Fähigkeit in vitro das hämolytische Vermögen des Streptokokkenhämolytins zu steigern; mit andern Worten gesagt, dieses Blutserum erhöht die Toxizität des Streptokokkenhämolytins für Erythrocyten.

14. Staphylokokkeninfektionen.

I. MOSNY und MARCANO (zitiert in MACÉ: „Traité de Bactériologie“, Bd. 1, S. 446, 6. Aufl., Paris: Baillière 1913) zeigen, daß die intravenöse Einspritzung von Staphylokokken-Bouillonkulturen, die mittels Filtration sterilisiert wurden, die Kaninchen bei einer Dosis von 10 ccm in wenigen Sekunden tötet; bei Verwendung einer schwachen Dosis (1—2 ccm) können die Tiere längere Zeit überleben. Die überlebenden Tiere sind in keinem Falle immunisiert, sondern im Gegenteil eher empfänglich für eine Staphylokokkeninfektion.

II. PAUL HAUDUROY (1924). Werden 1300—1600 g schwere Kaninchen 7mal, mit Intervallen von je einigen Tagen und bei einer jemaligen Dosis von 2 ccm, mit einem durch Kerzen filtrierten Staphylococcus-Bakteriophagen behandelt, so sind folgende Befunde zu erheben:

1. Einige der behandelten Kaninchen magern ab, werden kachektisch und verenden entweder vor oder nach der Beendigung der Antibakteriophagen-Vaccination (es sei jedoch bemerkt, daß das Filtrat die Produkte der Staphylokokkenlyse enthält). Bei der Autopsie der verendeten Tiere zeigt sich als *causa mortis* das Bestehen subcutaner Staphylokokkenabscesse. Beim Öffnen derselben nach außen hin kommt es zur Schorfbildung, die nur schwer der Heilung zugänglich ist.

2. Andere Kaninchen bleiben während der Vaccination gesund und nehmen sogar an Gewicht zu. Werden sie aber nach Beendigung der Vaccination — auch wenn sich keine Abscesse bildeten — intravenös mit einer Dosis Staphylokokken behandelt, die für die Kontrolltiere nicht tödlich ist, so erliegen sie in 24 Stunden einer sehr rasch verlaufenden Staphylokokken-Septicämie. Die Vaccination mit einer Bouillon, welche Staphylococcusproteine und -Bakteriophagen enthält, sensibilisiert demnach die Tiere für den Staphylococcus, so daß sie sich spontan infizieren können oder für den experimentell eingeführten Keim eine abnorme Empfänglichkeit zeigen.

Die Einführung einer sterilen Bouillon bei normalen Kaninchen beeinflußt weder den Gesundheitszustand der Tiere, noch ihre Empfänglichkeit gegen Staphylokokken.

3. Im gleichen Sinne spricht eine Beobachtung von D'HERELLE und ELIAVA (1921), die aber bei Dysenterie gemacht wurde. Eine Maus, die nach der Methode von NICOLLE mit einem Zehntel der tödlichen Dosis Dysenterietoxin behandelt wird und gleichzeitig mit $\frac{1}{5}$ ccm Antibakteriophagenserum, verendet innerhalb 30 Stunden. Es ist das ein wirklich interessantes Beispiel einer höchst ausgesprochenen Überempfindlichkeit, die durch Serum übertragen worden ist; (Die Autoren sprechen von Antibakteriophagenserum; tatsächlich war aber dieses Serum durch Vorbehandlung der Tiere mit Dysenteriekulturen gewonnen, die vom Bakteriophagen lysiert und dann filtriert wurden und somit sowohl Dysenterieantigene als Antigene des wahren oder mutmaßlichen Bakteriophagenvirus enthielten), da die Kontrolltiere, trotz einer Behandlung mit mehreren Multiplen der tödlichen Minimaldosis, niemals vor dem 4. Tage eingingen. Führt man gleichzeitig bei Mäusen eine Bakterienmenge, die unter einem Zehntel der tödlichen Minimaldosis liegt und $\frac{1}{10}$ ccm Antibakteriophagenserum ein, so kommt es zu einem tödlichen Ausgang mit vorausgehender Paralyse der Hinterglieder. Nach den Autoren wäre dieses das erste Beispiel (das dem nicht so ist, zeigen die mit dieser Arbeit gelieferten Daten) von dem Vorkommen eines Serums, das sensibilisierend und infektionsfördernd wirkt.

III. P. N. PANTON und F. C. O. VALENTINE (1929). Bei den durch Staphylokokken ausgelösten Hautkrankheiten ist die Minimaldosis, die gewöhnlich imstande ist, den Organismus zu infizieren, merklich herabgesetzt. Auf dieser erhöhten Empfindlichkeit beruhen die darauffolgenden Infektionen der Haut, welche sich trotz der gleichzeitigen Bildung antibakterieller Substanzen ereignen.

IV. „Von 1062 Personen, die vorher nie an Staphylokokkeninfektionen gelitten hatten, gaben nach den Untersuchungen von AFREMOW und PILOT 47% eine positive Reaktion. Von 56 an akuten oder chronischen Staphylokokkeninfektionen leidenden Patienten reagierten 89% positiv, von 41 Diabetikern 52%. Für den Ausfall der Reaktion soll nach NEISSER und PARKER der im Serum nachzuweisende Antitoxingehalt von wesentlicher Bedeutung sein, so daß bei völlig negativer Reaktion auf einen hohen Antitoxintiter geschlossen werden kann. Aber auch trotz eines erheblichen Antitoxingehaltes des Serums sollen positive Reaktionen auftreten können, die dann auf eine „histogene“ Staphylokokkenüberempfindlichkeit der Haut hinweisen sollen. Andererseits sind auch Fälle beschrieben, bei denen trotz geringen Antitoxingehaltes keine oder nur schwache Hautreaktionen beobachtet wurden“ (zitiert von H. GROSS: „Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken“, Erg. Hyg. 13, 536 [1932]).

15. Infektionen durch Keime aus der Typhus-Coli-Gruppe.

I. GIOVANNI MARENGHI (1895). In einer von GOLGI verfaßten, übersichtlichen Besprechung der Arbeiten MARENGHI'S heißt es: „Zu einer Zeit, in der dieses Studienggebiet noch in der Anfangsphase stand, waren die Resultate solcher Versuche von ganz besonderer Bedeutung; sehr wichtig erschien die unter anderem in dieser Arbeit festgestellte Tatsache, daß Typhus-Rekonvaleszentenserum, das bei Tieren eingespritzt wird, eine hemmende oder auch eine immunisierende Wirkung auf den EBERTHSchen Bacillus entfalten kann, während hingegen das Bacterium Coli deutlich begünstigend beeinflußt wird.“

II. P. COURMONT und A. DUFOURT (1911). Bereits 1897 hat COURMONT nachgewiesen: 1. daß vor dem Auftreten der Immunitätserscheinungen im

Serum von Typhuskranken das Vorhandensein einer die Infektion begünstigenden Wirkung festzustellen ist, deren Nachweis mittels der Einspritzung von Krankenserum und Bacillen beim Meerschweinchen möglich ist; 2. daß zu Beginn der Rekonvaleszenz nach erfolgter Heilung, im Typhusserum — in Übereinstimmung mit den Befunden von CHANTEMESSE und WIDAL — die Gegenwart eines Abwehrvermögens festzustellen ist. Diese letztere Eigenschaft beweist die Immunität des Individuums, während das erst genannte Vermögen einen anaphylaktischen oder allergischen Zustand anzeigt (COURMONT identifiziert natürlich die Überempfindlichkeit, auch die humorale, mit der Anaphylaxie, ohne diese Aussage genauer zu beweisen). Seine Versuche über passive Immunität sollen, in chronischer Reihenfolge, die ersten sein (der Autor ignoriert die ähnlichen Befunde von MARENGHI). Es scheint demnach bei akuten, cyclisch verlaufenden Infektionskrankheiten, wie das Typhusfieber, eine anaphylaktische Phase der Heilung und Immunität vorauszugehen.

Bei chronischen Infektionskrankheiten, wie z. B. bei Tuberkulose, zieht sich hingegen der anaphylaktische oder allergische Zustand unabsehbar in die Länge, was in den Reaktionen der passiven Anaphylaxie (dieser Autor hält die passive Übertragung der Tuberkulin-Überempfindlichkeit mit dem Serum als bewiesen) oder in den Tuberkulinreaktionen beim tuberkulösen Menschen oder Tier, eine Bestätigung findet.

Das eingehende Studium des Übergangsmodus von der Anaphylaxie zur Immunität dürfte bei Infektionskrankheiten zu Resultaten führen, die für die Pathologie und allgemeine Therapie von großer Bedeutung sind.

COURMONT und DUFOURT behaupten, es seien die alten Versuche von COURMONT im Jahre 1903 von RODET und LAGRIFFOUL und auch von mehreren andern Forschern bestätigt worden; in der Tat befassen sich aber diese Autoren eigentlich nur mit der passiven Anaphylaxie Bakterien gegenüber. Nur der von ihnen zitierte DELANOË (1909) scheint zwischen anaphylaktisierender und infektiösfördernder Wirkung einen genauen Unterschied zu machen. Dieser Forscher studierte die anaphylaktisierende Wirkung des Serums von mit Typhusbacillen behandelten Meerschweinchen. Wird das Serum solcher Tiere anderen Meerschweinchen eingespritzt, so wirkt es fördernd auf eine darauffolgende Infektion mit EBERTHSchen Bacillen; die mit Serum und Kultur behandelten Tiere verenden zuweilen fast sofort, zuweilen nach einer Latenzperiode, gerade wie bei den Versuchen von COURMONT. Im ersteren Falle spricht DELANOË von einer „anaphylaktisierenden Wirkung“, während er im letzteren den Ausdruck „fördernde Wirkung“ gebraucht.

III. A. ZIRONI (1920). Weiße Mäuse, die subcutan oder per os mit abgetötetem Virus Danysz geimpft und sechs Tage nach der zweiten Impfung, zusammen mit den Kontrolltieren, mit lebendem, virulentem Virus Danysz gefüttert wurden, erkrankten und verendeten, ebenso wie die Kontrolltiere, an anatomisch und bakteriologisch festgestelltem Mäusetyphus. Bei den Kontrolltieren erfolgte der Tod 15 Tage nach der Probeinfektion; die per os geimpften Mäuse überlebten 24 Tage, die subcutan geimpften nur 3 Tage; sie waren also sensibilisiert und überempfindlich gemacht.

IV. M. LUSENA und G. ROVIDA (1926). Versuche, die Kaninchen mit der von BESREDKA vorgeschlagenen Methode per os gegen Keime der Typhus-Coli-Gruppe zu immunisieren, haben nach einer darauffolgenden, intravenösen

Infektion in den meisten Fällen das Auftreten eines Zustandes von Überempfindlichkeit — was die Autoren mit Anaphylaxie identifizieren — zur Folge gehabt, während nur bei einer geringen Zahl der Tiere Immunität erzeugt wurde.

V. K. A. JENSEN (1929). Mit einem sehr genauen, gut geführten Versuch über den Verlauf der Paratyphusinfektion bei normalen und bei mit lebendem Virus geimpften Mäusen konnte dieser Autor feststellen, daß bei Ausführung der Probeinfektion per os in den geimpften Tieren, im Vergleich zu den Kontrollen, das Virus rascher bis zu den Gekrösedrüsen vordringt, was als Zeichen einer initialen Verminderung der Abwehrkräfte (paradoxe Immunitätserscheinung) zu deuten ist. In der Folge beobachtet man, daß die Infektion bei den normalen Mäusen fortschreitet und intensiver wird, bei den geimpften Tieren hingegen verschwindet.

VI. H. MUCH („Pathologische Biologie“, 3. Aufl., S. 66/67. 1920). „Ein Meerschweinchen erhält z. B. abgetötete Colibacillen; ein anderes Tier bekommt dieselbe Menge abgetöteter Colibacillen, aber gemischt mit einem Immunserum, das diese Colibacillen aufzulösen vermag. Dann bleibt das erste Tier am Leben, das zweite stirbt. Spritzt man je einem nicht immunisierten und einem immunisierten Tier Colibacillen ein, so bleibt unter bestimmten Versuchsbedingungen das nicht immunisierte Tier am Leben, während das immunisierte stirbt. Man findet dann bei dem toten Tiere keine lebenden Erreger mehr.“

Ähnliche Befunde konnte PFEIFFER auch für Typhusbacillen und Cholera-vibrionen verzeichnen.

16. Milzbrand.

I. A. ZIRONI (1924). „Zwei Hunde, bei denen eine rasche Immunisierung gegen Milzbrand eingeleitet wurde, sind nach der Einspritzung der dritten bzw. vierten Agarkultur verendet, gerade als wären sie sensibilisiert worden; dieses Ergebnis steht in Analogie mit der von SAWTCHENKO bei Ratten gemachten Beobachtung.“

II. ROVIDA und I. SCHWARZ (1927) fanden bei einer kleinen Versuchsreihe, daß Meerschweinchen, welche subcutan mit Milzbrand-Bouillonkulturfiltraten behandelt worden waren, bei der Probeinfektion einen geringen Grad von Überempfindlichkeit zeigten.

17. Diphtherie.

I. I. SCHWARZ (1929). Werden Diphtherie-Bouillonkulturfiltrate, nachdem das Toxin zerstört wurde, subcutan Meerschweinchen eingespritzt, so scheint eine solche Behandlung den Verlauf einer späteren Infektion durch virulente Diphtheriebacillen schwerer zu gestalten.

II. Bekanntlich ist nicht selten bei Neugeborenen Diphtherie der Nasenschleimhaut, des Mittelohrs, der Conjunctiva, des Nabels usw. festzustellen. Die Diphtheriebacillen erzeugen in solchen Fällen keine fibrinöse Entzündung, noch Pseudomembranbildung, sondern es kommt zum Auftreten von purulenten und katarrhalen Exsudaten. Bei Neugeborenen fällt die SCHICK-Reaktion häufig negativ aus, nicht als Folge einer Gegenwart von Antitoxin in den Körpersäften, sondern dank einer wirklichen Hyposensibilität der Haut gegen das Diphtherietoxin.

III. GERBASI (1930). Bei Kindern führt die subcutane Einspritzung ganz geringer Dosen Diphtherietoxin zu einer Veränderung der SCHICK-Reaktion.

Dieselbe wird nämlich positiv, ohne daß eine Modifikation im Antitoxingehalt des Blutes nachzuweisen wäre. Dieses Resultat berechtigt zur Annahme, es könne beim Zustandekommen der SCHICK-Reaktion eine vorausgegangene Sensibilisierung des Organismus für das Diphtherietoxin eine Rolle spielen und es wäre demnach einer gleichartigen Sensibilisierung auch beim Mechanismus der spontanen Diphtherieimmunität Bedeutung beizulegen.

IV. M. NEILL JAMES und WILLIAM L. FLEMING (1929) beschreiben zwei Formen von Überempfindlichkeit, die gegenüber den Substanzen des Diphtheriebacillus in Betracht kommen sollen; beide äußern sich, nach intradermaler Einspritzung der Antigene, durch das Auftreten einer sofortigen Reaktion. Die Antigene sind in beiden Fällen verschiedener Natur; das eine ist nämlich thermostabil, das andere thermo- und chromolabil; durch Formol können beide nicht inaktiviert werden. Diese Überempfindlichkeitsformen sind mit der Methode von PRAUSNITZ und KÜSTNER übertragbar. Über ihre Bedeutung bei Diphtherie besitzen wir keine Kenntnisse; nach der Meinung des Entdeckers könnten sie vielleicht mit dem „Rash“ in Beziehung stehen, der zuweilen während der Krankheit beobachtet wurde und als Ausdruck einer anaphylaktischen Intoxikation, durch irgendeine Komponente des LÖFFLERSchen Bacillus, zu deuten ist.

18. Variolavaccine.

I. L. VIGANÒ (1926) (nach einer nicht publizierten, mündlichen Mitteilung) impft 8 Kinder mit einer durch Kerzen filtrierten Lymphe, worunter bei 7 keine Lokalreaktion auftritt. 8 Tage später, als nicht die geringste Veränderung an der Impfstelle vorhanden ist, wiederholt er die Impfung mit der gebräuchlichen Lymphe, mit welcher er gleichzeitig 10 Kontrollkinder impft. Bei den letzteren kommt es zur normalen Pustelbildung; bei den ersten 7 Kindern tritt hohes Fieber auf und es erscheinen sehr große, kraterförmige, konfluierende Pusteln, die sehr langsam heilen.

II. BUSSEL und MAYZNER (1930) konnten beobachten, daß eine subcutane und namentlich eine intradermale Vorbehandlung der Kinder mit einer Formollymphe, die abgetötetes Virus enthält, zum Auftreten einer Überempfindlichkeit führt, derzufolge die vorbehandelten Kinder auf eine nachfolgende Impfung mit lebendem Vaccinevirus mit einer Frühreaktion reagieren, die viel intensiver ist als bei den Kontrollkindern.

III. GREINER (1931). Kinder, bei denen die Pusteln der Erstimpfung nicht zur Entwicklung gelangten, geben bei der Revaccination ein positives Resultat, wenn dieselbe 4—5 Tage nach der Erstvaccination ausgeführt wird, ein negatives Resultat hingegen, wenn die Impfung erst nach 8 Tagen wiederholt wird (vorübergehende Überempfindlichkeitsphase).

IV. BROKMANN, BUSSEL und MAYZNER (1931) erzielen intensivere und frühzeitiger auftretende Reaktionen, wenn sie die Kinder, anstatt mit gewöhnlicher Kuhpockenlymphe, mit Vaccinevirus impfen, das zuvor 24 Stunden mit Blutserum von vor 16 Tagen geimpften Individuen in Kontakt geblieben ist.

V. F. PEPEU (1931, nach einer mündlichen Mitteilung). Kaninchen, welche mit Vaccinevirus und entweder gleichzeitig oder 1—6 Tage später mit 0,5 ccm Serum von einem ausgiebig geimpften und hierauf geheilten Esel behandelt wurden, zeigten viel schwerere Läsionen als die Kontrolltiere und gingen größtenteils ein.

VI. TRABATTONI (1933) hat in auf ZIRONI'S Rat ausgeführten Untersuchungen den Nachweis erbracht, daß die Meerschweinchen infolge einer Impfung mit dem gebräuchlichen Vaccinevirus nicht immun werden oder nur einen kurz dauernden Immunitätszustand erwerben. Bei der Revaccination durch intradermale Einspritzung von Dosen, die geringer sind als die bei Kontrolltieren aktiven, geben jedoch diese Meerschweinchen deutliche Reaktionen. Mit dem Serum dieser Tiere kann die Überempfindlichkeit auf andere Meerschweinchen übertragen werden (erscheint demnächst im „Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese“).

19. Virus der Geflügeldiphtherie.

VERGE (zitiert von HAUDUROY). Bevor es die absolute Immunität erreicht, muß das Tier einen Zustand erst von Überempfindlichkeit, dann von Unterempfindlichkeit und Immunität durchmachen (ein allergischer Zustand, der von Erscheinungen begleitet ist, welche mit dem KOCHSchen Phänomen bei Tuberkulose zu vergleichen sind).

20. Neurotrope Ektodermosen.

I. RÖMER hat beobachtet, daß durch Behandlung der Affen mit einem 30 Minuten auf 45° erwärmten Poliomyelitis-Virus, die durch eine weitere Einspritzung des Virus gesetzte Infektion gefördert wird.

Nach dem gleichen Autor (zitiert von LEVADITI in der Monographie: „Poliomyélite, Encéphalite, Herpes“, S. 93. Paris: Masson & Co. 1922) hängt das Resultat der Reinfektion bei Tieren, die eine Poliomyelitis schon überstanden haben, von dem Moment ab, in dem die Reinfektion erfolgt. Stellt man 17 Tage nach dem Krankheitsbeginn den Empfänglichkeitsgrad eines Affen fest, so kann man sich überzeugen, daß das Tier nicht nur nicht refraktär ist, sondern sogar die Krankheit in einer schwereren Form erwirbt als es bei den Kontrolltieren der Fall ist. RÖMER ist daher geneigt anzunehmen, daß der Immunität ein Zustand von Überempfindlichkeit oder besser gesagt, eine echte Anaphylaxie vorausgeht.

Die systematischen Versuche, welche LEINER und WIESNER anstellten, um diese Annahme RÖMER'S einer Nachprüfung zu unterziehen, haben jedoch nur zu negativen Resultaten geführt (Probeinfektion während der Inkubationsperiode und während des Verlaufes der Poliomyelitis).

Nach LEVADITI kann daher bei der experimentellen Poliomyelitis von Anaphylaxie nicht die Rede sein.

II. NETTER (1920). „Das Fehlen von Abwehrkräften humoraler und histogener Natur ist geschaffen, jenen Überempfindlichkeitszustand zu erklären, der bei der Encephalitis während des Krankheitsverlaufes und im Anfang der Rekonvaleszenz zu beobachten ist. Diese Empfindlichkeit läßt sich sowohl biologisch, mit der passiven Übertragung auf das Kaninchen, als klinisch, mit der Beobachtung häufiger Rezidive bei Encephalitis-Rekonvaleszenten, feststellen“ (zitiert von DESSY „Le conoscenze attuali sull'encefalite epidemica“, Boll. Istit. sieroter. milan., 1929).

III. S. FLEXNER und A. LEWIS zeigten, daß das Serum von Kindern, welche die Poliomyelitis überstanden haben, imstande ist, die für Kontrollaffen sicher tödlichen Dosen des filtrierten Virus zu neutralisieren, während hingegen das

wiederholt mit Virus behandelte Pferd ein Serum liefert, welches nicht nur kein Immunisierungsvermögen besitzt, sondern sogar die Infektion zu fördern scheint.

IV. FLEXNER und NOGUCHI haben öfters beobachtet, daß Injektionen von Poliomyelitisvirus-Kulturen bei Affen unwirksam sein können, in dem Sinne, daß sie weder die Krankheit noch Immunität auslösen. Wenn man aber mit den Einspritzungen fortfährt, so treten Paralysen auf, oder aber, in anderen Fällen, es steigert sich die Resistenz des Organismus; um sicher zur Immunität zu gelangen, ist es jedoch notwendig, einen Poliomyelitisanfall durchzumachen.

V. LEVADITI und HARVIER studierten das Neutralisierungsvermögen bei 6 Serien von Individuen, die einen Anfall lethargischer und myoklonischer Encephalitis durchgemacht und seit einem bzw. drei, vier und siebzehn Monaten die Rekonvaleszenz überstanden hatten.

Diese Sera (mit einer einzigen Ausnahme) waren alle inaktiv. Das einzige Serum, das imstande war in vitro die pathogenen Eigenschaften des Keimes zu neutralisieren, stammte von einem Individuum, das seit mehr als einem Jahre von der Encephalitis lethargica genesen war. Nach den Beobachtungen der obengenannten Forscher scheint hingegen in den meisten Fällen das Rekonvaleszentenserum, falls die Infektion sich vor kurzem ereignet hat, die experimentelle Infektion eher zu fördern als zu verzögern.

VI. C. LEVADITI und P. LÉPINE gelang es, mit wiederholten Einspritzungen von Herpes Encephalitisvirus beim *Cercopithecus callithrix* in 66% der Fälle Encephalitis auszulösen, während eine einmalige Injektion zu negativem Resultate führte. Die Tatsache, daß Einspritzungen, die ein an und für sich wenig empfängliches Tier gut verträgt, wenn sie wiederholt werden, nicht eine Verstärkung, sondern eine Einschränkung des refraktären Zustandes zur Folge haben, scheint den Autoren besonders bedeutungsvoll. Sie glauben, es sei dieses besondere Resultat darauf zurückzuführen, daß bei durch neurotropes Ultravirus ausgelösten Krankheiten die Immunität eine celluläre und nicht eine humorale Funktion sei. LEVADITI und LÉPINE beabsichtigen in weiteren Untersuchungen neuerdings auf dieses Thema zurückzukommen, das beim Studium der neurotropen Ectodermosen einen der wichtigsten und anziehendsten Punkte darstellt.

21. Tollwut.

I. E. PLANTUREUX (1926). Durch eine subcutane Einführung von Straßenvirus beim Hunde wird die drei Tage später vorgenommene Injektion von fixem Virus virulenter gemacht, auch wenn man die verwendete Dosis so wählt, daß sie an und für sich keine Wut erzeugen kann.

II. F. SCHWEINBURG und E. LÖFFLER (1931). Die wiederholten intracerebralen Einspritzungen subletaler Dosen des fixen Virus führen nicht zur Immunität, auch nicht, wenn die Injektionen in langen Intervallen wiederholt werden; im Gegenteil, es werden die Tiere überempfindlich, so daß sie sogar nach Einführung von komplexiv unterschwelliger Dosen erkranken.

22. Maul- und Klauenseuche.

VALLÉE (zitiert von HAUDUROX: „Les ultravirus“. Paris: Masson & Co. 1929) hat gezeigt, „daß bei gewissen Bedingungen die Reinjektionen ein und desselben Virus nicht Hyperimmunität auslösen, sondern im Gegenteil den Organismus wieder zu seiner anfänglichen Sensibilität zurückführen.“

23. Trachom.

NICOLLE, CUÉNOT, BLAIZOT. Die zweite Einimpfung von Trachomvirus ins Auge eines Schimpansen, der die Krankheit überstanden hat, führt zu keinen merklichen Läsionen; besteht aber auf der Schleimhaut ein Trachomknoten und man nimmt eine zweite Einimpfung vor, so kommt es zu einer sehr akuten Reinfektion. Nach überstandener Krankheit ist also das Resultat die Immunität; während der Krankheit aber wird Überempfindlichkeit ausgelöst.

24. Passive Überempfindlichkeit für Toxine.

Die in diesem Paragraph vorggeführten Tatsachen stehen zwar nicht in inniger Beziehung zu den vorausgehenden, doch lassen sie sich bis zu einer gewissen Grenze in die gleiche Kategorie einreihen.

I. Nach einer Mitteilung von RONDONI sollen HAUSMANN und JACOBY beobachtet haben, daß durch Zusatz kleiner Mengen antitoxischen Serums die Toxizität bestimmter Giftlösungen eine Zunahme erfährt. RONDONI ist der Meinung „es seien in diesen Lösungen Prototoxide vorhanden, die sich an die Zellreceptoren mit größerer Avidität binden (wie in vitro das Antitoxin) als die Toxine und demnach gegen die letzteren einen gewissen Schutz verleihen, indem sie die Angriffspunkte im voraus besetzen und gewissermaßen die Wirkung des Toxins verhindern. Wird nun aber der toxischen Lösung etwas Antitoxin zugesetzt, so bindet dieses die Prototoxide, gerade als ob sie nicht zugegen wären. In vivo unterbleibt ebenfalls ihre schützende und hemmende Wirkung und das Toxin hat somit die Möglichkeit, sich an geeignete Receptoren zu binden.

II. NOLF (zitiert von ARTHUS) mischt in verschiedenen Mengen das Serum eines Hundes, bei dem eine Immunisierung mit Cobragift im Gange ist, mit konstanten Giftmengen und spritzt diese Mischungen intravenös ein. Er kann dabei feststellen, daß geringe Mengen dieses Hundeserums die schädliche Wirkung des Giftes steigern, während hohe Dosen die Intoxikation unterdrücken und Immunität verleihen. NOLF zieht aus diesem Verhalten den Schluß, daß in der Initialphase der Immunisierung der Serum eines Tieres spärliche Antikörper enthält; daß diese zwar hinreichend sind um anaphylaktische Erscheinungen auszulösen, während sie zur Erzeugung von Immunität unzulänglich sind.

C. Was die Klinik lehrt.

Bevor wir die Ursachen der angezeigten Erscheinungen einer Prüfung unterziehen, scheint es gerechtfertigt, den vorausgehenden bedeutungsvollen und reichlichen experimentellen Daten eine Reihe von allgemein bekannten klinischen Tatsachen folgen zu lassen, welche eine enge Affinität zu den ersteren besitzen.

1. Furunkulose.

Die Staphylokokkeninfektionen der Haut (Furunkulosen) haben zuweilen eine große Ausdehnung und sind äußerst hartnäckig, indem sie sich von einem Hautbezirk auf den anderen verschieben. Nicht selten führen die Furunkel zur Bildung von mehr oder weniger großen Abscessen, aber trotzdem veranlassen sie nur in Ausnahmefällen eigentliche Pyämien oder Metastasen in den

inneren Organen, was bei der großen Häufigkeit und der langen Dauer der Furunkulosen und bei dem unzweifelhaften Eindringen der Keime in den Kreislauf höchst erstaunlich ist. Die Krankheit bleibt lokalisiert und die Prädisposition beschränkt sich allein auf die Haut, in der scheinbar keine dauernde Abwehr bestehen kann, obgleich die zahlreichen Lokalisationen ganz gut ausheilen und diese Heilung mehr oder weniger lange dauern kann. Der großen Empfänglichkeit der Haut steht also eine Unempfindlichkeit und sicher bedeutende Resistenz des übrigen Organismus gegenüber.

Die gleichen Bemerkungen gelten für den Verlauf von Gerstenkörnern, Rhinitis, Sinusitis, äußeren, mittleren und inneren Ohrentzündungen, die durch Staphylokokken verursacht sind.

2. Erysipel.

Bekanntlich kann eine Erysipel vielmals an der gleichen Stelle rezidivieren oder an anderen Körperstellen auftreten; es sind aber Komplikationen und namentlich Fälle von Sepsis eine Seltenheit (nach JOCHMANN bei weniger als 1% der Fälle).

Ein solches Verhalten scheint bedeutungsvoll zu sein, wenn man bedenkt, welche große Ausdehnung die Hautläsion zuweilen nehmen kann, mit welcher Vorliebe eine Erysipel migriert (in nicht seltenen Fällen wird nach und nach der größte Teil der Körperoberfläche, in aufeinanderfolgenden Etappen von der Infektion befallen), was für eine große Anzahl von Keimen zuweilen im Derma nachweisbar ist und mit welcher Leichtigkeit mitunter der Streptococcus, von ganz geringen oder nicht nachweisbaren Herden aus in den Kreislauf übergehen kann.

3. Diphtherie.

Nach CARPANO kommt bei Wiederkäuern (Rinder, Schafe, Büffel und andere zur gleichen Gruppe gehörige Arten) eine spezifische Hautaffektion vor, die meist chronischen Verlauf nimmt, ulcerös-nekrotischen Charakter aufweist und von dem Entdecker „ulceröse Dermatitis der Säugetiere“ genannt wird.

Diese Krankheitsform wird durch Corynebakterien ausgelöst, welche den biologischen und kulturellen Merkmalen nach mit Diphtheriebacillen identisch sind.

Trotz der Pluralität und Persistenz der Läsionen wird diese Infektion nicht mit extracutanen Lokalisierungen kompliziert.

4. Bösertige Endocarditis lenta.

Obgleich sich dabei die Streptokokken nur selten in andern Organen ansiedeln, außer dem Endokard, wo die Infektion an wenigen Punkten lokalisiert bleibt, nimmt diese Krankheitsform doch einen fatalen Ausgang. Die Bakterien sind mitunter monatelang im Kreislauf nachweisbar und haben doch nur das Auftreten von größeren Embolien mechanischen Ursprungs zur Folge. Zum Unterschied von Normalblut entbehrt das Blut von an Endocarditis leidenden Individuen häufig, wenn nicht immer, des bactericiden Vermögens gegen den Streptococcus viridans (LUSENA).

5. Polyartikulärer Streptokokkenrheumatismus.

Die Läsionen haben bei dieser Form vorwiegend oder ausschließlich ihren Sitz in den Gelenken, trotz des Eindringens der Keime in die Gefäße und ihrer Gegenwart im Kreislauf; die Krankheit dauert lange und rezidiert mit Leichtigkeit.

6. Streptokokkenbursitis.

Weist häufig Rezidive auf. Die bei einem ersten Anfall in einer bestimmten serösen Haut lokalisierte Krankheitsform kann später andere seröse Häute befallen ohne Komplikationen zu verursachen, obgleich die Bakterien im Blute zirkulieren.

7. Bronchopneumonie und Pneumonie.

Diese Formen können bei einigen Individuen zahlreiche Rezidive veranlassen. Bei der Pneumonie sind die Bakterien im Kreislauf nachweisbar; sie lokalisieren sich jedoch meistens nicht in den Organen. Sehr häufig ist hingegen die Propagation des Krankheitsprozesses von einem Lungenlappen zum andern, oder das Übergehen auf die andere Seite zu beobachten.

8. Tonsillitis.

Bekanntlich bilden die Tonsillen eine der häufigsten Eingangspforten für pathogene Keime, welche selbst ohne Läsionen an der Eingangsstelle zu erzeugen, in die Lymphbahnen der Tonsillenschleimhaut eindringen, um hierauf auch das Blut zu überschwemmen.

Es gibt aber Tonsillitiden, wahrscheinlich solche, die durch den Streptococcus verursacht sind, welche sehr oft Rezidive erzeugen, nie aber zu Komplikationen mit entfernt liegenden Streptokokken-Metastasen führen und niemals Sepsis auslösen.

Die bei Fällen von Tonsillitis isolierten Streptokokken unterscheiden sich in ihren biologischen und kulturellen Merkmalen nicht von Streptokokken, die bei Septicämien isoliert wurden. Mit Ausnahme der Tonsillen-Abtragung kann keine Behandlung die unbegrenzte Wiederholung dieser Krankheitsform vermeiden. Sind aber einmal die Tonsillen entfernt, so hört die Infektion auf, weil die einzige abnorm empfängliche Zone des Organismus ausgeschlossen ist; die lokale Natur dieser Empfänglichkeit steht unzweifelhaft sicher.

9. Erkältung.

Diese unbedeutende Krankheit wiederholt sich mit großer Leichtigkeit und wird bei Rezidiven viel störender.

Die lokalen Erscheinungen können sehr bedeutend sein, dessenungeachtet sind aber Ansteckungen selten. Zur Auslösung von Rezidiven, die gewiß auch durch Bakterien verursacht sind, können die geringsten physikalischen, chemischen oder auch mechanischen Ursachen genügen, wenn sie imstande sind, das Gleichgewicht zwischen Schleimhaut und Saprophyt zu stören.

10. Typhusfieber.

Kommen Typhusfälle zur Autopsie, so sind dabei häufig im Darms Plaques und Solitärfokkel in verschiedenen Entzündungsstadien anzutreffen: Bei

einigen befindet sich der Entzündungsprozeß im Initialstadium, bei anderen ist es bereits zur Nekrose gekommen. In ein und demselben Darmsegment bestehen ganz frische Lokalisierungen neben anderen, die schon veraltet sind. Zuweilen sind die Läsionen ausschließlich am Ileus lokalisiert, zuweilen hingegen einzig und allein am Grimmdarm, gerade als hätte der Krankheitsprozeß nur den einen oder den anderen Darmbezirk empfänglich gefunden. In einzelnen Fällen endlich sind Darmläsionen sehr spärlich vorhanden oder fehlen auch ganz, obgleich in allen andern Punkten die Symptomatologie nicht von der Norm abweicht. Alle diese Befunde erwecken Erstaunen, wenn man bedenkt, daß die Keime reichlich in den Kreislauf übergehen und daher auch auf diesem Wege an die Solitärfollikel und an die PEYERSchen Plaques gelangen und nicht nur durch den Darm.

Untersucht man den Darm eines Typhuskranken, so macht es den Eindruck, daß sich die Infektion in einem Darmbezirk ansiedelt und dort die günstigsten Bedingungen zur Diffusion findet, während naheliegende Darmbezirke, die sich bei anderen Individuen empfänglich zeigen, verschont bleiben.

Es ergibt sich aus diesem Sachverhalt, daß beim einzelnen Menschen entweder nur das eine oder andere Darmsegment für den Typhus empfänglich ist oder daß die zufällig in einem Darmsegment angesiedelte Infektion in der Entfernung eine gewisse Immunität erzeugt, im gleichen und in den naheliegenden Darmsegmenten aber Überempfindlichkeit hervorruft.

11. Tuberkulose.

Die Tuberkulose der Haut besitzt im allgemeinen einen gutartigen Charakter in ihren verschiedenen Manifestationen, doch ist sie, wie alle tuberkulösen Formen, äußerst langwierig. Es sei hier nur der hauptsächlichsten Formen von Hauttuberkulose Erwähnung getan:

1. *Tuberculosis cutis propria* ist prognostisch nicht ungünstig, wenn sie sich bei kräftigen Menschen entwickelt und kann auch spontan zur Heilung gelangen (BANDELIER und ROEPKE: Die Klinik der Tuberkulose. Leipzig: Curt Kabitzsch 1914).

2. *Scrofuloderma*. Ist prognostisch günstig und leicht der Heilung zugänglich. Bestehen noch weitere tuberkulöse Manifestationen, die häufig dem Scrofuloderma vorausgehen, so beeinflussen diese die allgemeine Prognose viel schwerer als der Nachweis des Scrofulodermas an und für sich.

3. *Lichen scrofulosorum*. Die Prognose lautet günstig und es ist diese Form niemals der Ausgangspunkt für andere Lokalisierungen.

4. *Tuberculosis cutis verrucosa*. Dieser Prozeß bleibt meistens lokalisiert und ist prognostisch günstig. Nur selten wird dabei eine Infektion der Lymphbahnen und der im Bereiche liegenden Lymphdrüsen beobachtet.

5. *Tuberculosis cutis necrogenica*. Die Prognose lautet in diesem Falle weniger günstig als bei *Tuberculosis verrucosa*, da eine Neigung zur Propagation längs der Lymphbahnen besteht.

6. *Lupus vulgaris*. Kann eine enorme Ausdehnung nehmen und lange Zeit bestehen bleiben ohne, wenigstens in den meisten Fällen, Komplikationen an entfernten Stellen auszulösen.

Skrofulose. Die Prognose ist hier im allgemeinen günstig, obgleich zahlreiche Drüsengruppen in Mitleidenschaft gezogen sind (bei den torpiden Formen sind

meistens die Drüsen der Peripherie befallen, bei der erethischen Form hingegen die bronchialen und abdominalen Lymphdrüsen) und die Krankheit lange dauert. Nur die erethistische Form, die in einer Infektion der Atmungswege ihren Ausgangspunkt zu haben scheint, ist ziemlich oft durch einen leicht rezidivierenden Bronchialkatarrh und durch das Auftreten einer Art Lungentuberkulose kompliziert.

Lungentuberkulose. Es ist sehr beachtungswert, daß der tuberkulöse Prozeß lange Zeit in einem Lungenlappen lokalisiert bleiben kann, obgleich die Tuberkelbacillen in die Blutmasse und in alle inneren Organe eindringen können. Mit Hilfe besonderer technischer Kniffe ist auch experimentell die Erzeugung einer vorwiegend in der Lunge lokalisierten und sich nicht weiter verbreitenden Tuberkulose gelungen, obgleich schwere Lokalläsionen und sogar Kavernenbildung bestanden. Während sich der Prozeß mit Leichtigkeit auf die ganze Lunge und auf den anderseitigen Lungenlappen erstreckt, stehen einer Ausbreitung auf andere Organe gewisse Schwierigkeiten entgegen.

Tuberkulose der Nebennieren. Eine beiderseitige Lokalisierung ist häufiger anzutreffen als eine unilaterale. Nur bei etwa der Hälfte der Fälle von Tuberkulose der Nebennieren besteht gleichzeitig eine Lokalisierung des Prozesses an den Lungen. Selten ereignet sich eine Weiterverbreitung auf andere Organe.

Tuberkulöser Rheumatismus. Gewöhnlich werden mehrere Gelenke befallen, in denen die Infektion sehr lange Zeit lokalisiert bleibt.

Knochentuberkulose. Es gibt Fälle, in denen der Prozeß ausschließlich die Knochen — auch der entfernt liegenden Bezirke — ergreift, ohne irgendwelche Beziehung zu den Blut- und Lymphbahnen.

Muskeltuberkulose. In seltenen Fällen sind Muskeltuberkulosen mit zerstreut liegenden Herden ohne bedeutende andere Lokalisierungen zu beobachten. Nach der chirurgischen Abtragung eines Herdes können in situ oder in Entfernung Rezidive auftreten, die aber stets die Muskelmassen befallen (COSTANTINI).

Augentuberkulose. Ist häufig bilateral. Wird in einem Auge experimentell ein tuberkulöser Prozeß erzeugt und es gelangt dieser zur Ausheilung, so ist nach einer späteren, intravenösen Einspritzung von Tuberkelbacillen das Auftreten der Infektion in dem gesund gebliebenen Auge zu beobachten (LÖWENSTEIN).

Tuberkulose der serösen Häute. Kann einen langsamen Verlauf nehmen und trotzdem nie Komplikationen in anderen Organen verursachen.

12. Syphilis.

Diese Infektion ist zwar stets eine generalisierte, doch kommt es nicht selten bei Tertiärsyphilis zu klinischen Äußerungen, die nur ein einziges Organ befallen (Hautgumma, Gefäßläsionen, Leberläsionen usw.). Bei progressiver Paralyse sind zahlreiche Spirochäten vorhanden, die sich entweder nicht in anderen Bezirken ansiedeln oder dort nur ganz unbedeutende Läsionen auslösen, während sie in situ die schwersten, jeder Behandlung trotztenden Veränderungen hervorrufen.

Wenn auch mit energischen Eingriffen (Malariatherapie, Reizkörpertherapie) in einem hohen Prozentsatz der Prozeß sistiert und eine Rückbildung der Krankheitserscheinungen erfolgt, was sicher mit einer wenigstens partiellen Heilung

der lokalen Veränderungen Hand in Hand geht, so muß aber doch die Möglichkeit von Rezidiven befürchtet werden.

Auch bei Sekundärsyphilis sind mitunter schwere Haut- und Schleimhautläsionen zu verzeichnen, die sich weder mit einem schweren weiteren Verlauf noch mit der Mitbeteiligung der inneren Organe — an die gewiß reichlich Spirochäten herantreten — rechtfertigen lassen. In diesen Fällen beschränkt sich die Allergie — auf die die Läsionen zurückzuführen sind — ausschließlich oder vorwiegend auf die Haut, die eine bedeutende Überempfindlichkeit aufweist. In diese Kategorie von Erscheinungen muß auch die sog. bösartige Syphilis eingereiht werden.

D. Synthese der experimentellen und klinischen Daten.

Die hier beschriebenen, allgemein bekannten Tatsachen bedürfen keiner weiteren Erörterung, weil sie überall klar verzeichnet sind, wenn ihnen auch in den Handbüchern kein eigenes Kapitel gewidmet wird.

Sie lenken das Interesse der Forscher auf einen einzigen, allgemeinen Standpunkt, der sich so zusammenfassen läßt: *Bei gewissen Infektionskrankheiten, die durch Keime mit einem universalen, pathogenen Vermögen verursacht sind, d. h. die den ganzen Organismus infizieren können (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Tuberkelbacillen, Spirochaeta pallida), wird nur ein einziges Organ oder System befallen, in welchem sich die Infektion ansiedelt und verschlimmert, ohne (oder nur sehr tardiv) auf andere Körperteile überzugehen. Kommt die lokalisierte Krankheit zur Heilung, selbst ohne Spuren oder augensichtliche Läsionen zu hinterlassen, so kann sie mit Leichtigkeit im gleichen Bezirk rezidivieren und dortselbst eine besondere, krankhafte Empfänglichkeit veranlassen. Mit anderen Worten, man kann behaupten, es führe die zum Teile zufällige Lokalisierung von Bakterien mit allgemeinem pathogenem Vermögen an der Stelle der Lokalisierung selbst und, falls es sich um gepaarte Organe handelt, auch an dem andersseitigen Organ, zu einer besonderen Prädisposition (ZIRONI, 1929).*

Aus dieser Synthese der mittels der klinischen Erfahrung gewonnenen Daten ergibt sich für den Verlauf der Infektionen ein Gesetz, das kurz folgendermaßen lautet: *Durch die Ansiedlung eines Infektionsprozesses in einem Organ wird in demselben eine spezifische Empfänglichkeit hervorgerufen, die sich mit ihren Folgen der in einem Organ oder Gewebe lokalisierten Immunität entgegensetzt.*

Geht man von der Analyse auf die Synthese über, so ist ohne weiteres ersichtlich, daß sämtliche im Vorausgehenden angeführte und in der reichlichen, immunologischen Literatur zerstreut liegenden Tatsachen, trotz scheinbarer Unterschiede einen Punkt gemeinsam haben, daß sie sich nämlich in einer einzigen Richtung, d. h. nach ein und demselben Gesetze abspielen.

In einer zusammenfassenden Prüfung der damals vorliegenden Tatsachen hat ZIRONI bereits 1924 folgende Sätze aufgestellt, die auch für die späteren Tatsachen gelten können:

1. *Die Injektionen von abgetöteten oder lebenden Keimen führen, öfter und sicherer bei Verwendung kleiner, in kurzen Intervallen wiederholten Dosen, seltener mit hohen entfernt voneinander verabreichten Dosen, zu einer Veränderung der Reaktionsfähigkeit, derzufolge in vielen Fällen das behandelte Tier der schädigenden*

Wirkung einer weiteren Einspritzung mit lebenden Bakterien leichter zugänglich ist. Es wäre in Zukunft genauer zu erforschen, aus welchen Gründen eine oder mehrere prophylaktische Injektionen zuweilen zur Immunität, zuweilen aber zur Überempfindlichkeit gegen die gleichen Keime führen können.

Eine solche Veränderung kann nicht ohne weiteres mit einer anaphylaktischen Sensibilisierung im gewöhnlichen Sinne des Wortes identifiziert werden, da sie sich bei der Probereinjektion nicht mit den charakteristischen beim Meerschweinchen besonders ausgesprochenen Shockerscheinungen äußert, sondern vielmehr mit einer Abnahme der Verteidigungskräfte gegenüber der Wirkung pathogener Keime; demzufolge werden für die behandelten Tiere Keimarten virulent, die tatsächlich nicht oder nur in sehr geringem Grade virulent sind.

2. *Durch die Einspritzung des Serums von einem überempfindlich gemachten oder auch von einem hyperimmunen Tiere kann man die spezifische Überempfindlichkeit auf ein unbehandeltes Tier passiv übertragen. In einigen Fällen ist diese Überempfindlichkeit an humorale Modifikationen, in anderen Fällen aber gänzlich oder vorwiegend an celluläre Erscheinungen gebunden.*

3. *Im Verlaufe einiger Krankheiten, vielleicht auch in einem bestimmten Stadium aller Infektionen, sind die Erscheinungen von übertriebener Empfänglichkeit weitaus vor den Immunitätserscheinungen überwiegend, wodurch die Verbreitung des Krankheitsprozesses im Organismus gefördert wird.*

4. *Die während der Infektionen zu beobachtende Überempfindlichkeit kann generalisiert oder auf ein einziges Organ lokalisiert sein und in diesem letzteren spielt sich sodann hauptsächlich die elektive Verbreitung des Infektionsprozesses ab¹.*

5. *Die bei einigen Infektionen bestehende beständige Neigung zu Rezidiven steht ausschließlich in Zusammenhang mit dem Vorwiegen der Überempfindlichkeit vor den immunitären Abwehrprozessen.*

6. *Die Überempfindlichkeit besitzt keine enge Spezifität, sondern kann sich verschiedenen Keimarten gegenüber äußern.*

Es erübrigt sich, auf die Bedeutung dieser Feststellungen für das Studium der Pathogenese der Infektionen hinzuweisen; es sei nur daran erinnert, daß bei einigen Infektionen die Verteidigungskräfte erhöht sein können, bei anderen hingegen ständig, vorübergehend oder sprungweise Bedingungen erstehen, die diese Abwehr des Organismus einschränken.

¹ Erst 1933, 9 Jahre nachdem ich dieses Gesetz aufstellte, das dann 1929 weiter ausgearbeitet wurde, ist mir zufällig das höchst interessante Gesetz zur Kenntnis gekommen, das LÖWENSTEIN im Jahre 1923 aufstellte und das gleich nachher von FISCHL bestätigt worden ist, nach welchem die Tuberkulose als Organ-Systemerkrankung zu betrachten wäre. LÖWENSTEIN schrieb damals: „Das Schicksal der Tuberkuloseinfektion hängt davon ab, daß die erste Lokalisation der Tuberkulose in einem empfindlichen oder in einem immunen Organ auftritt. In ersterem Falle erkrankt nicht nur das betreffende Organ, sondern bei genügend langer Dauer der Erkrankung häufen sich die Metastasen in dem ganzen Organsystem, indem gleichartige Gewebe an Tuberkulose erkranken (sympathische Erkrankung). Die Tuberkulose hält sich also schätzungsweise in 90% der Fälle in einem einzigen Organsystem (z. B. Lunge, Niere, Knochen, Auge, Haut).“

Gleich darauf wird von FISCHL bestätigt, „daß die Haut als Organsystem eine besondere Empfindlichkeit gegen Tuberkulose erwirbt, wenn sich die erste Aussaat daselbst etabliert hat, oder, präziser gesprochen, die Haut als Organsystem ihre eigene tuberkulöse Erkrankung durchmacht“.

E. Überempfindlichkeit bei Keimträgern.

Während Epidemien von Genickstarre, Dysenterie, Typhus und Paratyphus, Cholera, Diphtherie, Poliomyelitis usw. wurde beobachtet, daß die Zahl gesunder Keim- oder Virusträger größer war als die der Kranken selbst.

Von vielen Hygienikern ist auf diesen Sachverhalt das Augenmerk gelenkt worden; einige darunter sind sogar der Meinung, daß, wenn nicht alle, so doch einzelne Epidemien den größten Teil und vielleicht auch die ganze Bevölkerung befallen. Die bei den Keimträgern latent bleibende Infektion führt zu zwei entgegengesetzten Resultaten: einesteils bildet sich eine Schar von Keimträgern, die sich nach und nach immunisieren und somit zur Begrenzung und zum Auslösen der Epidemie beitragen, anderenteils aber werden durch die Keimträger die pathogenen Keime verstreut, was die weitere Verbreitung der Epidemie verursacht.

Die latente Infektion kann Immunität erzeugen, indem sie eine langsame Reabsorbierung der Mikrobenantigene ermöglicht und so wie eine Impfung wirkt, die infolge der Identität zwischen dem vaccinierenden und dem infizierenden Keim und weil keine Entartung oder Veränderung der Mikroorganismen auf den Nährböden stattfindet, eine besondere Aktivität erwirbt.

In diesem Sinne lautet die klassische Annahme; es wäre aber im Einklang mit dem oben angeführten, reichhaltigen Tatsachenmaterial die Frage aufzuwerfen, ob die bei Keimträgern zu beobachtende Sensibilisierung in allen Fällen zur Immunität führt oder ob daraus nicht auch eine Überempfindlichkeit entstehen könnte. Die Lösung dieses Problems würde eine große Reihe von durchaus nicht leicht auszuführenden Versuchen erheischen. Diese müßten in zwei Zeitabschnitten angestellt werden, nämlich: 1. eine ganze Gruppe von Versuchstieren müßte zu Keimträgern gemacht werden; 2. es müßte der Empfänglichkeitsgrad dieser Tiere gegen die entsprechende natürlich erworbene Krankheit, im Vergleich mit Kontrolltieren, festgestellt werden.

Die praktische Ausführung eines solchen Versuches stößt auf derartige Schwierigkeiten, daß ich momentan nicht in der Lage bin, die Lösung der Frage mit eigenen Daten oder mit Angaben aus der Literatur zu fördern. Eine einzige Versuchsreihe könnte vielleicht zu diesem Zwecke dienlich sein: die gesamten hervorragenden Beobachtungen von TOPLEY über experimentelle Epidemiologie.

Dieser Forscher konnte verschiedene vielseitig interessante Tatsachen feststellen, von denen ich nur diejenigen anführe, welche ganz besonders das uns beschäftigende Thema betreffen. TOPLEY verfüttert den Bacillus des Mäusetyphus an eine gewisse Zahl von Mäusen und bringt dieselben dann in Käfige (Dörfer), die bereits andere normale Mäuse enthalten. Die experimentell infizierten Mäuse stecken die anderen an, so daß sich die Infektion rasch auf den größten Teil der Einwohner des „Dorfes“ verbreitet. Obgleich aber in einem hohen Prozentsatz die Faeces der Tiere Bacillen des Mäusetyphus enthalten, so verendet trotzdem während eines langen Zeitraumes kein Tier an Typhus. Zu verzeichnen ist aber eine Zunahme der Mortalität durch andere Ursachen, die mit der experimentellen Infektion nichts gemein haben. Erst später fangen die Mäuse an, in mehr oder weniger großer Zahl, je nach den Versuchsbedingungen, an Typhus einzugehen.

Ebenso liegen die Verhältnisse bei dem natürlichen Entstehen einer Infektion durch einen Septicämieerreger. TOPLEY findet eines Tages in einem gesunden „Dorf“ eine an Pasteurellose eingegangene tote Maus: kein anderes Tier verendet während des nächsten Monats an dieser Krankheit; nach diesem Zeitraum ist jedoch eine Mortalitätszunahme durch andere Ursachen zu verzeichnen und gleich darauf setzt eine gehäufte Mortalität durch Pasteurellose ein. Bei dieser Gelegenheit konnte TOPLEY das Bestehen einer latenten Pasteurelloseinfektion unter den Einwohnern des „Dorfes“ nicht nachweisen, obgleich mehrere Gründe dafür sprechen würden.

Nach TOPLEYS Aussage soll PETERS schon 1911 anlässlich einer Sommerdiarrhöe-Epidemie einen ganz ähnlichen Sachverhalt beobachtet haben. PETERS beschreibt unter dem Ausdruck „epidemischer Koeffizient“ das Gleichgewicht jener Kräfte, die geschaffen sind, um zum Ausbruche einer Epidemie zu führen. Auch TOPLEY bedient sich dieser Terminologie und behauptet, es sei die der Epidemie vorausgehende Phase durch eine Zunahme des epidemischen Koeffizienten gekennzeichnet und es könne die zweite Phase des Prozesses, d. h. die infolge des Ausbruches der Infektion erhöhte Mortalität, erst dann auftreten, wenn der epidemische Koeffizient einen bestimmten Wert erreicht hat.

Welches sind nun die Ursachen, die zur Erhöhung des epidemischen Koeffizienten führen? Zur Klärung des Sachverhaltes scheint mir von besonderer Wichtigkeit die von TOPLEY gemachte Feststellung, daß nach dem Ausbruch der Epidemie die Zahl der Mäusetypus-Bacillenträger abgenommen hatte. Gleich nach dem Ausbruch der Epidemie erfährt die Mortalität in einem „Dorfe“ nach einer vorübergehenden Zunahme eine Abnahme, bis sie nach und nach auf Null sinkt. Werden aber in das Dorf neue Tiere eingeführt, so nimmt nach einem kurzen Zeitraum die Mortalität wieder zu, und zwar nicht nur unter den Neueingeführten, sondern auch unter den anfänglichen Bewohnern des Dorfes. Ist die Einwanderung der empfänglichen Tiergruppen eine unregelmäßige oder erfolgt sie auf einmal, so kommt es hinsichtlich der Mortalität zu weniger ausgesprochenen Resultaten, als wenn die Tiere in kleinen, in regelmäßigen Intervallen aufeinanderfolgenden Gruppen einwandern. Man kann also in diesen Versuchsbedingungen bei einer Anzahl von Mäusen auf unbestimmte Zeit eine Mikrobieninfektion mit Neigung zur natürlichen Verbreitung aufrecht erhalten, unter der alleinigen Bedingung, daß eine beständige Einwanderung empfänglicher Tiere erfolgt, mit denen die durch den Tod geschlagenen Verluste ausgefüllt werden.

Was die initiale Keimmenge betrifft, die zur Infektion einer bestimmten Tiergruppe dienen soll, so finden TOPLEY und seine Schüler — in Übereinstimmung mit den in der Literatur vorliegenden früheren Daten — daß ihr nur ein nebensächlicher Wert zukommt, da Dosen, die sich zueinander wie 10 zu 10 Millionen stehen, ungefähr den gleichen Einfluß auf die Mortalität ausüben.

TOPLEY machte ferner zahlreiche sehr interessante Bemerkungen über die Folgen einer Zerstreuung der infizierten Tiere in der präepidemischen Phase, auf die ich aber hier nicht näher eingehe.

Es muß an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß DUDLEY, der den Ablauf verschiedener Infektionen in einer ziemlich gut isolierten Menschengemeinschaft verfolgte, den Nachweis erbringen konnte, daß sich die Epidemien in Einklang mit den experimentellen Daten TOPLEYS abspielen und namentlich, daß die

Mortalität zunimmt, wenn der angesteckten Kollektivität neue, empfängliche Individuen zugeführt werden. Die Mortalitätszunahme wird zuerst durch die Infektion und Erkrankung der Eingewanderten bedingt, erstreckt sich aber bald auch auf die anfänglichen Glieder der infizierten Gemeinde und es erkranken sogar (bei der Grippe z. B.) neuerdings einige Individuen, die schon bei Beginn der Epidemie befallen worden waren.

Für den Ausgang der Infektion (Auftreten oder Ausbleiben der Krankheitsform) glaubt DUDLEY namentlich den Einfluß dreier Faktoren verantwortlich machen zu dürfen: 1. die in der Zeiteinheit eingedrungene Keimmenge; 2. die zur Zerstörung gelangte Keimmenge; 3. den Grad der Resistenzsteigerung, bzw. der von den Bakterienproteinen verursachten spezifischen oder aspezifischen Resistenzverminderung.

Über diesen letzten Punkt gibt leider das von mir herangezogene kurze Referat nicht die weitere Erklärung, welche zum genauen Verständnis von DUDLEYs Annahme erforderlich wäre, eine Annahme, die von der meinigen nicht allzusehr entfernt liegen dürfte.

Es ergibt sich aus den wenigen oben angeführten Daten, daß der epidemische Koeffizient in der Inkubationsperiode einer Epidemie, während der die große Mehrzahl der Gemeindeglieder eine latente Infektion aufweist, bis zum Ausbruch der Infektion selbst im Steigen begriffen ist. Auf welcher Ursache beruht dieser Sachverhalt? Wir können annehmen, daß die Virulenz des Infektionserregers größer wird, daß die in der Zeiteinheit eingeführte Keimmenge zunimmt, daß endlich die Resistenz der Keimträger infolge spezifischer oder aspezifischer Gründe eine Abnahme erleidet.

Was die Virulenzsteigerung betrifft, besitzen wir keine positiven Resultate und keine sicheren Beweise; ich glaube sogar, daß, namentlich bei Rückfall-epidemien, die Tatsachen gegen eine solche Hypothese sprechen. Übrigens ist schon den Daten von TOPLEY selbst eine Angabe zu entnehmen, die gegen dieselbe spricht, nämlich die Abnahme der Keimträgerzahl, im Anfange der Epidemie, die sich mit einer Virulenzsteigerung absolut nicht vereinbaren läßt.

Während Epidemien bei Meerschweinchen, die durch septicoämische Pasteurellosen verursacht waren, konnte ZIRONI und in dessen Laboratorium auch DESSY und SCATTOLIN feststellen, daß die aus dem Herzblut isolierten Keime für normale Meerschweinchen eine nur sehr schwache Virulenz besitzen können, und zwar schon nach der ersten Isolierung.

Es handelt sich also hier um die paradoxe Erscheinung, daß eine spontan auftretende Infektion epidemischer Natur, die einen tödlichen Verlauf aufweist, durch Keime ausgelöst werden kann, welche bei subcutaner oder intraperitonealer Einspritzung für die empfängliche Tierart nur schwach pathogen sind.

Keinem Zweifel unterliegt hingegen wahrscheinlich die Möglichkeit, daß die in der Zeiteinheit eingeführte Keimmenge mit dem Fortschreiten der Inkubationsperiode eine Zunahme erfährt: es liegt in der Tat auf der Hand, daß die Ansteckungsgelegenheit mit der Zunahme der Keimträger reichlicher werden muß. Deckt sich die Menge der ausgeschiedenen und zerstörten Bakterien nicht mit der in der Zeiteinheit eingeführten Keimdosis, so kommt es zu einer Anhäufung, zu einer Zunahme der Bakterienladung, die für den Ausbruch der Infektion entscheidend werden kann. Es ist jedoch nicht zu vergessen, daß

nach TOPLEYS Feststellung ganz verschiedene Bakterienmengen (10 zu 10 Millionen) die Morbilität nicht sehr verschiedenartig beeinflussen und daß mit dem Auftreten von Krankheitsfällen die Bakterienausscheidung tatsächlich reichlicher wird und somit die Infektionsmöglichkeiten zunehmen, während zweifels- ohne die Zahl der Keimträger abnimmt.

Daß die Resistenz gegen eine gewisse Infektion durch aspezifische, bakterielle oder nichtbakterielle Ursachen vermindert werden kann, ist allgemein bekannt. Somit erübrigt sich eine Beweisführung. Nur eine persönliche Beobachtung möchte ich anführen: Eine bedeutende Zunahme der Empfänglichkeit für Streptokokken menschlicher Herkunft bei Pferden (für die solche Keime in der Regel schwach pathogen sind), die im Momente der Einspritzung eine latente Fleckfieberinfektion aufweisen. Die Streptokokken lokalisieren sich in diesen Tieren zuerst meistens in den Gelenken, erst dann kommt eine schwere, nicht selten tödliche Form von typischem Fleckfieber zum Ausbruch, das bei objektiver Betrachtung der heutigen Versuchsdaten momentan noch auf unbekannte Erreger zurückgeführt werden muß.

Die theoretische Möglichkeit, nach welcher das Auftreten isolierter Fälle einer bestimmten Krankheit oder auch einer Epidemie mit einer Resistenzverminderung in Zusammenhang wäre, besteht in der Tat; es will mir aber sehr zweifelhaft scheinen, daß sich eine solche Möglichkeit bei den Versuchsbedingungen von TOPLEY und bei den Beobachtungen DUDLEYS verwirklicht hätte; wenigstens liegt kein tatsächlicher Beweis dafür vor.

Die Möglichkeit, daß eine Sensibilisierung mit Bakterienantigenen zu einer Empfänglichkeitssteigerung führen kann, wird aber durch die im Vorausgehenden analytisch angeführten, zahlreichen experimentellen Beweise eingehend bestätigt; sie steht keineswegs zu den Daten von PETERS, TOPLEY und DUDLEY in Widerspruch, da im Gegenteil die tatsächlich bestehende Zunahme des epidemischen Koeffizienten mit einer möglichen Steigerung der Empfänglichkeit erklärbar ist, welche letztere mit großer Leichtigkeit in einen Zustand von Immunität übergehen kann.

Zu Gunsten des Entstehens einer spezifischen Überempfindlichkeit bei den Keimträgern, können außer den Beobachtungen von PETERS, TOPLEY und DUDLEY vielleicht noch andere Tatsachen sprechen, die im großen ganzen mit den bereits zitierten Affinität besitzen, obgleich sie in ein anderes Kapitel gehören.

Ich erinnere diesbezüglich nur an die bereits genannten, sehr bedeutungsvollen Feststellungen von GUÉRIN, BOQUET und NÈGRE, von DOCHEZ, BROKMANN und MAYZNER, denen noch weitere angefügt werden könnten.

BASTAI nimmt an, es könne die fortgesetzte Verfütterung unschädlicher Bangbacillen den menschlichen Organismus für *Brucella melitensis* sensibilisieren und CESARIS-DEMEL bemerkt mit Recht, daß der Mensch für eine beträchtliche Reihe von Infektionen empfänglich ist, deren Erreger (oder wenigstens ihnen nahestehende Mikroorganismen) zwar kein pathogenes Vermögen besitzen, immerhin aber auf seinen Schleimhäuten ein Saprophytenleben führen.

Der Verdacht, es können latente Infektionen eine Überempfindlichkeit hervorrufen, ist demnach ganz gerechtfertigt und wird seitens der Hygieniker einer ernsten Prüfung unterzogen werden müssen.

In Übereinstimmung mit der obigen Auffassung ist endlich die Annahme von Baron OSTEN-SACKEN anzuführen, nach welcher selbst symptomlose Infektionsherde in den Zähnen imstande wären, die Reaktionsfähigkeit des Organismus zu verändern, sei es im Sinne einer Steigerung derselben, sei es in jenem einer Verminderung der immunitären Schutzwehr neuen Infektionen gegenüber.

F. Die Ursachen der Überempfindlichkeit.

Um die möglichen Ursachen der infolge Sensibilisierung der Tiere mit Bakterienantigenen erzeugten Überempfindlichkeit einer Prüfung zu unterziehen, ist es notwendig, einige Gesetze der Immunologie ins Auge zu fassen.

1. Überempfindlichkeit für Toxine.

Durch die Einspritzung von Substanzen, denen antigenes Vermögen eigen ist, oder auch nicht, wird bekanntlich die Reaktionsfähigkeit des Organismus auf verschiedene Weise verändert. Besonders wichtig für die beabsichtigte Analyse ist die Kenntnis der sogenannten paradoxen Erscheinung von BEHRING.

Die bei den Tieren in kurzen Intervallen wiederholte Inokulation sehr kleiner Mengen von Exotoxinen (BEHRING, WLADIMIROFF, BRIEGER, KNORR, KITASHIMA, KRETZ, RIST, NICOLLE und POZERSKI, NICOLLE und ABT, LOEWI und MEYER, EHRLICH, SCHICK, So usw.) oder von Endotoxinen (M. NICOLLE, ZIRONI) oder auch von Cobragift (LEDEBT, CUSHNY) führt zum Auftreten einer derart ausgesprochenen Überempfindlichkeit, daß die Einspritzung eines $\frac{1}{800}$ stel der für normale Tiere tödlichen Dosis genügt, um die Tiere zu töten. Die Gesamtmenge der im Verlaufe von 2 Wochen eingespritzten Dosen erreicht bei Fällen von extremer Überempfindlichkeit (BEHRING) $\frac{1}{400}$ stel der minimal tödlichen Dosis.

Bei überempfindlichen Individuen kann (nach KRETZ) die Einführung von Toxin-Antitoxinmischungen die für normale Tiere neutral sind, eine tödliche Intoxikation erzeugen. Die paradoxe Überempfindlichkeit läßt sich mit dem Blute nicht passiv übertragen; es ist zwar in den Körpersäften Antitoxin in einer enorm höheren Menge nachweisbar als es zur Neutralisierung einer tödlichen Dosis Toxin notwendig wäre (BEHRING). Die paradoxe Überempfindlichkeit ist also streng histogener Natur; sie ist in der Meinung von BEHRING und KRETZ als Folge einer Aviditätssteigerung und einer Zunahme in der Zahl der Zellrezeptoren zu deuten, denen in Einklang mit der EHRLICHschen Theorie die Bindung der Toxine an die Zellen zuzuschreiben wäre. ZIRONI nimmt an, es könne die Überempfindlichkeit von dem Zusammenwirken vieler Ursachen abhängen, worunter in erster Linie die funktionelle Anhäufung von Reizwirkungen und die Veränderung der cellulären Reizbarkeit.

BEHRING selbst und noch viele andere Forscher haben die paradoxe Überempfindlichkeit mit der Anaphylaxie identifiziert; ZIRONI hingegen schlägt vor, sie als eine besondere, unabhängige Erscheinung zu betrachten, namentlich weil ihre experimentelle Übertragung nicht gelingt und weil sie sich nicht mit den Erscheinungen des anaphylaktischen Shockes oder der subakuten oder chronischen Anaphylaxie deckt, sondern die Merkmale besitzt, welche den verwendeten Toxinen (Tetanus-, Botulinus-, Dysenterietoxin usw.) eigen

sind. Eine derartige Unterscheidung ist bereits auch von DOERR gemacht worden.

Von OTTO wurde später experimentell nachgewiesen, daß die Überempfindlichkeit für Tetanustoxin auch nach der Unterbrechung der Reizungen noch lange bestehen bleiben kann und daß sie auf die Nachkommenschaft übertragbar ist; im allgemeinen jedoch verschwindet sie mit dem Aufhören der Reizungen.

Nach ZIRONI dürfte die Überempfindlichkeit für Toxine bei der Pathogenese der Toxininfektionen von großer Bedeutung sein, indem diese Krankheiten nicht das Bild einer einmaligen groben Toxininjektion wiedergeben, sondern eher mit der Symptomatologie vergleichbar sind, die durch oft in kurzen Zeitabschnitten wiederholte Einspritzungen sehr geringer Toxinmengen erzeugt wird; mit anderen Worten, sie verdanken ihre Entstehung einer Modalität, die imstande ist das Auftreten einer Überempfindlichkeit zu fördern.

Bekanntlich ist bei Infektionskrankheiten, besonders bei solchen mit chronischem Verlauf, häufig das Bestehen einer deutlichen Überempfindlichkeit für gewisse Bakterienantigene (Tuberkulin, Mallein), die für normale Tiere nur spärliche Toxizität besitzen, zu verzeichnen.

FINZI, ZIRONI, MICHELI usw. glauben, daß auch solche Überempfindlichkeitsformen von der Anaphylaxie getrennt zu halten sind und ZIRONI nähert dieselben der typischen paradoxen Überempfindlichkeit gegenüber Toxinen nach BEHRING.

Zweifelsohne haben solche Formen von Überempfindlichkeit ihren hauptsächlichsten Grund in Veränderungen der Zellen. Jeder Versuch, ihre intime Modalität zu bestimmen, ist rein hypothetisch, da die Receptoren, ihre Aviditätssteigerung, die Bildung von Enzymen, denen die Aufgabe zukommt in den Zellen die Toxine oder Bakterienantigene in Supertoxine zu verwandeln, keine bewiesenen Tatsachen sind. Es handelt sich hier nur um geniale Arbeitshypothesen, die zur Erklärung einer Reihe von Erscheinungen dienen, welche sich auf einem uns unzugänglichen Gebiete abspielen, das sich uns nur von einer, wer weiß aus welchen und wievielen verwickelten Ursachen resultierenden Seite aus zeigt.

Im Jahre 1920 schrieb ZIRONI: „Die Überempfindlichkeit gegen toxische Substanzen bakteriellen Ursprungs oder gegen Proteine ist beim Verlauf der Infektionen ein höchst wichtiger Faktor, der enge an die klinische Symptomatologie und an die Entwicklung der Krankheitsprozesse gebunden ist; sie verdient somit viel eingehendere Versuche und Beobachtungen als ihr bisher zuteil wurden.“

In der Folge fanden GARCIA, JAURÉ, CHAUFFARD und FIESINGER, SZATMARY, SCOMAZZONI (welch letzterer die vorausgehenden Autoren zitiert) in einem allergischen Zustand, dessen Natur sie nicht genauer angeben, den sie aber mit der Überempfindlichkeit identifizieren, die notwendige Bedingung für das Entstehen der blenorrhagischen Cheratodermie und erzeugen diese Form bei empfänglichen Kranken, mittels Applikation von Gonokokkenvaccinen oder von blenorrhagischem Eiter auf gesunde Hautbezirke.

G. CASPAR, BURN und H. FINLAY berichteten 1932, daß es ihnen gelungen ist, durch Tuberkulininjektionen unter die Pia mater, bei tuberkulösen Kaninchen eine akute Meningitis auszulösen. Erzeugungsmöglichkeit und Schwere der Läsionen stehen dabei in Zusammenhang mit dem Grade der Allergie. Es wäre ein Leichtes noch weitere Beweise hier anzuführen.

Wahrscheinlich fördert die Überempfindlichkeit innerhalb gewisser Grenzen die Verbreitung der Keime *in vivo*. Ich sage innerhalb gewisser Grenzen, denn, wie sich aus den Studien vieler Forscher ergibt, ist bei der Immunität unter mancherlei Umständen gleichzeitig eine Überempfindlichkeit und ein ausgesprochenes Reaktionsvermögen (Hyperreaktion) nachweisbar. Auf diesen Sachverhalt haben, von einem allgemeinen Standpunkt aus, RÖSSLE, KLINKERT, ZIRONI, METALNIKOV das Augenmerk gelenkt, während verschiedene andere Forscher einzelne Punkte der Frage beleuchteten.

Die Überempfindlichkeit nützt oder schadet, je nach der Bakterienmenge, gegen die der Organismus kämpfen muß und überdies, wie logisch anzunehmen ist, je nach der Stärke der Reaktion.

Wenn nun auch einer Form von Überempfindlichkeit, sie möge gegen Toxine gerichtet sein oder auf einer anderen Ursache beruhen, bei der Auslösung von gewissen Überempfindlichkeitserscheinungen nicht jede Bedeutung abzusprechen ist (wie unter anderen die von CORPACI bei Meerschweinchen ausgeführten Sensibilisierungsversuche gegen *Brucella abortus* deutlich beweisen), so kann dennoch nicht behauptet werden, daß sie bei sämtlichen zitierten Versuchen die Hauptrolle gespielt habe. In der Tat wurde in verschiedenen Fällen die Überempfindlichkeit nicht nur mittels Inokulation des Serums aus überempfindlichen und sogar hyperimmunen Tieren hervorgerufen (siehe die Versuche von CALMETTE, DESSY usw.), sondern auch durch Einspritzung von Keimen, die in Immunseris suspendiert waren und dann wieder gewaschen wurden (CALMETTE).

2. Immunitäres Vermögen der Körpersäfte als Ursache der Überempfindlichkeit.

Bekanntlich können Meerschweinchen, die aktiv oder passiv gegen Cholera-vibrien oder Typhusbacillen immunisiert sind, vor den Kontrolltieren eingehen, wenn man sie intraperitoneal mit großen Bakterienmengen behandelt (PFEIFFER). Der Tod wird dabei gewöhnlich einer Bakteriolyse oder der plötzlichen Befreiung großer Mengen von Endotoxinen zugeschrieben. Das Tier verendet nicht an einer Infektion, sondern an einer Intoxikation, als Folgewirkung der übermäßigen Intensität seiner Abwehrkräfte.

Kann nun bei den besprochenen Fällen von Überempfindlichkeit der Tod der Tiere mit einer infolge der stattfindenden Bakteriolyse auftretenden Intoxikation erklärt werden?

Bei der großen Mehrzahl der vorliegenden Versuche ist dieses gewiß nicht der Fall. REDAELLI z. B. fand bei seinen genauen Untersuchungen in überempfindlichen Tieren eine enorme Zahl schwammartiger Knötchen, gerade als ob die Zerstörung von Nokardien, die nach seinen Befunden bei normalen Tieren sehr intensiv ist, bei sensibilisierten, überempfindlichen Tieren weniger ausgesprochen wäre.

CUBONI beobachtete, daß Kaninchen, die er mit Spirochäten sensibilisierte und hierauf mit einer die Kontrolltiere nicht infizierenden Spirochätenmenge behandelte, zwar leicht erkrankten, aber keine derartigen Intoxikationserscheinungen aufwiesen, um die Annahme berechtigen zu können, es sei die Infektion eine Folge der Intoxikation. Die Spirochätenlyse an und für sich kann ebenfalls nicht als Ursache der gemutmaßten Intoxikation gelten, da sie bei den Kontroll-

tieren, die sich nicht infizieren, vielleicht reichlicher stattfindet. Folglich kann die Überempfindlichkeit, wenigstens bei einigen Bedingungen, weder durch eine übermäßige Lyse, noch durch die Befreiung von Endotoxinen hervorgerufen werden.

Die R. PFEIFFERSche Endotoxinlehre wendete zuerst W. WEICHARDT zur Erklärung der Überempfindlichkeitserscheinungen gegen Polleneiweiße und Syncytialelemente an und stützte diese Anschauungen durch Verdauungsversuche *in vitro*. v. PIRQUET, RICHET, VAUGHAN, THIELE, EMBLETON, FRIEDBERGER u. a. modifizierten und erweiterten diese Anschauungen. Nach den Vorstellungen der letztgenannten Autoren sind alle nicht abgespaltenen Eiweiße, auch Bakterienproteine, atoxisch, enthalten aber alle ausnahmslos toxische Kerne. Diese toxischen Gruppen oder Kerne, die in den unveränderten Proteinen, solange sie in Kombination mit anderen Substanzen stehen, inaktiv sind, werden durch eine enzymatische Verdauung in den Körpersäften in Freiheit gesetzt und folglich aktiviert.

Die Verdauungsenzyme sind spezifisch für jedes einzelne Protein, sie sind bei der Einspritzung desselben entweder bereits im Organismus anwesend oder werden unter dem Einfluß des spezifischen Reizes von den Zellen gebildet; es handelt sich hier also eigentlich um lytische Antikörper. THIELE und EMBLETON behaupten, daß die Bakterienproteine nicht pathogen sind, wenn die Körpersäfte nicht über eingestimmte, lytische Enzyme verfügen; unter solchen Umständen besitzen sie keine toxische Wirkung, können also die Zellen nicht schädigen, sondern werden davon phagozytiert und zerstört. Sind die lytischen Enzyme sehr reichlich in der Blutmasse anwesend, so greifen sie rasch die Proteine an und zersetzen sie ebenso rasch bis auf ihre an und für sich atoxischen Komponenten; auch in diesem Falle wird das Tier immun. Ein spärlicher, zur raschen Zerstörung der Bakterienproteine nicht ausreichender Gehalt an lytischen Enzymen führt hingegen *in situ* zur Bildung toxischer Substanzen, welche die Abwehrkräfte des Organismus paralisieren: ein solcher Zustand ist die Vorbedingung für das Auftreten der Infektion. Damit ein Keim pathogen werden kann, ist es natürlich notwendig, daß er im Wirtsorganismus seine Nahrung findet und daß er dem normalen, alexischen Vermögen des Blutes (das von BUCHNER beschrieben wurde) gegenüber eine gewisse Resistenz erwirbt. Nach THIELE und EMBLETON könnten die Bakterien diesen Anforderungen gerecht werden, indem sie sich mit einer Kapsel umgeben, welche letztere, dank einer partiellen, enzymatischen Verdauung, das Ausgangsmaterial liefern, das zur Bildung toxischer, aggressiv wirkender Substanzen notwendig ist; es erübrigt sich auf diese Weise, die Bakterienkörper selbst zu schädigen, um daraus die notwendigen aktiven Substanzen zu gewinnen.

In Übereinstimmung mit dieser theoretischen Anschauung soll es diesen Forschern gelungen sein, den Mikroorganismen, die nicht pathogen sind, weil die Körpersäfte der Enzyme ermangeln, die sie angreifen könnten, durch Vorbehandlung mit abgetöteten Keimen, welche die Bildung dieser Enzyme anregen, pathogenes Vermögen zu verschaffen. Andererseits konnten sie auch solche Keime pathogen gestalten, die es infolge eines normal vorhandenen Überschusses an Enzymen in den Körpersäften nicht sind, indem sie deren Wirkung durch geeignete Eingriffe verhinderten. Alle die bekanntgegebenen Fälle von Überempfindlichkeit infolge einer Immunisierung würden sich in die erste Gruppe

einreihen lassen und es könnte damit die passive Übertragung der Sensibilisierung leicht verständlich gemacht werden.

Diese geistreiche und verlockende theoretische Struktur, die ein Vorläufer der nunmehr angedeuteten Ideen ist, stößt jedoch auf grundsätzliche Schwierigkeiten, da keine der Tatsachen, auf welche sie sich stützt, als wirklich bewiesen gelten kann und somit die ganze Struktur nur eine hypothetische ist. Überdies schreibt diese Theorie in ihrer Naivität sämtliche Infektionserscheinungen einzig und allein den humoralen Faktoren zu und erscheint demnach a priori wegen ihrer Einseitigkeit als mangelhaft, weil sie den Zellen und ihren Wirkungen keine Rechnung trägt.

Es steht indes außer Zweifel, daß diese Arbeitshypothese manche Beispiele von Überempfindlichkeitsübertragung wenigstens teilweise mit der Gegenwart von Antikörpern oder spezifischen Enzymen erklären könnte, die imstande wären, aus atoxischen Bakterienbestandteilen toxische Substanzen zu gewinnen.

3. Immunitäres Vermögen der Zellen als Ursache der Überempfindlichkeit.

Wenn, wie man heute gewöhnlich annimmt, die Abwehrscheinungen das Resultat von Zellveränderungen sind und die Immunität im allgemeinen hauptsächlich dem histogenen Faktor zuzuschreiben ist, so dürfte es nicht gewagt erscheinen, wenn man die Hauptursache der Überempfindlichkeit a priori den Zellveränderungen zuschreibt. Man kann sich leicht vorstellen, daß an die Zellen gebundene Antikörper oder spezifische Enzyme, die sich im Grunde von den in den Körpersäften enthaltenen nicht unterscheiden, imstande seien, aus Proteinen oder Bakterien-substanzen toxische Substanzen zu befreien, welche letztere die celluläre Abwehr, die wichtigste Waffe des Organismus, paralisieren. Zugunsten einer solchen Annahme kann aber, wie begreiflich, kein Beweis erbracht werden.

Bei dem allgemeinen Bedürfnis, die Dinge einfach zu gestalten, suchen wir auch die in Prüfung stehenden Erscheinungen auf möglichst wenige Ursachen zurückzuführen; es wäre uns demnach auch willkommen, wenn es gelingen könnte, die Überempfindlichkeit der Zellen sowohl wie der Säfte, einem einzigen gleichen Faktor zuzuschreiben.

Bei der Erklärung der Überempfindlichkeit wäre — wenigstens bei gewissen Fällen — in Betracht zu ziehen, wie sich im normalen und im allergischen Organismus die Zellen verhalten, welche im Infektionsherd die Keime umgeben.

Es wurde tatsächlich beobachtet, daß durch den Andrang polynuclearer Leukocyten zu den eingeführten Tuberkelbacillen der Verlauf der Krankheit verschlimmert werden kann. CAPUANI hingegen schreibt die gleiche schädigende Wirkung — immer bei der Tuberkulose — den die Bacillen phagocytierenden Epitheloidzellen zu. BESREDKA erklärt die Virulenz des Milzbrandbacillus mit der Bildung von Reaktionsprodukten seitens der Bacillen, die beim normalen Tiere mit den histiocytären Netzzellen des Dermis in Kontakt gekommen sind. Beim immunen Tiere hingegen bleibt der Konflikt zwischen diesen nun unempfindlich, reaktionslos gewordenen Zellen und dem Milzbrandbacillus aus.

Wenn dieser Tatsachenkomplex eine wirkliche Bestätigung finden sollte, so wäre bei einer Erklärung der Überempfindlichkeit auch dieser besonderen Gruppe von Erscheinungen Rechnung zu tragen, da beim allergischen Tiere die celluläre

Reaktion im Bereiche der Bakterien sich anders verhalten kann als beim normalen Tiere. Momentan bieten uns diese Studien nur Anhaltspunkte für eine weitere Analyse des Problems nach einer Richtung hin, die uns zur endgültigen Kenntnis der morphologischen Grundlage der Überempfindlichkeit führen könnte.

Da sich aber, wie gesagt, alle Erklärungsversuche auf einem an Hypothesen reichem Gebiete abspielen und somit keine objektive Sicherheit bieten, so ist eine Beteiligung von Veränderungen des cellulären Vermögens, die weder mit der Antikörperbildung noch mit spezifischen Enzymen in Beziehung stehen, im vornherein nicht auszuschließen.

Was verstehen wir unter Reaktionsfähigkeit der Zellen auf bestimmte Reizungen? Vermittels welcher und wie vieler Faktoren kann dieselbe eine Zunahme oder Abnahme erleiden? Diese für den Physiologen und den Immunologen höchst wichtigen Probleme harren noch einer definitiven Lösung.

Nach den vorausgehenden Ausführungen wäre also die Überempfindlichkeit die Folgewirkung verschiedener cellulärer (Steigerung der Gewebssensibilität gegen Bakteriensubstanzen, die entweder primär oder einer Wirkung der cellulären Antikörper auf Bakterienbestandteile sekundär sein kann) und humoraler Ursachen (Gehalt der Körpersäfte an Substanzen die den Bakterien gegenüber aktiv sind).

4. Die Anaphylaxie als Ursache der Überempfindlichkeit.

Es ist äußerst schwierig und vielleicht beim heutigen Stande unserer Kenntnisse unmöglich, die allergischen Zustände humoraler und cellulärer Natur von denen der eigentlichen Anaphylaxie zu unterscheiden, welche letztere gleichfalls im Grunde genommen der Wirkung von Antikörpern auf Antigene zuzuschreiben ist.

Die Schuld der Anaphylaxie ist es, wenn artfremde, atoxische Proteine sich in toxische Proteine umwandeln; sie geht mit langsam verlaufenden, lokalen Phlogosen einher, erzeugt bei den Tieren Kachexie und Fieber. Ob es dabei zu einem gewaltsamen Shock oder zu leichtem Fieber kommt, ob sich eine heftige Krise mit reichlicher Zerstörung von Erythrocyten und Leukocyten im Kreislauf ereignet oder nur eine bescheidene und unmerkliche hämoklasische Krise, hängt nur von der zur Reinjektion verwendeten Antigendosis oder von der Art und Weise der Einspritzung selbst ab.

Dank dieser tiefgreifenden Ausbildung unserer Kenntnisse, infolge welcher die fälschliche Annahme, es reduziere sich die Anaphylaxie nur auf den brutalen Shock, aufgegeben werden mußte, fallen viele Schranken, welche einer Identifizierung der Überempfindlichkeit für Bakterien mit den anaphylaktischen Erscheinungen bisher entgegengestanden sind. Da aber jede diesbezügliche Behauptung in einer bestimmten Richtung verfrüht wäre, so scheint es vielleicht angezeigt, mit der größten Vorsicht vorzugehen (zumal auf diesem Gebiete jede entschiedene Behauptung in einer bestimmten Richtung unerklärliche Zweifel zu erwecken scheint) und die Überempfindlichkeit von der Anaphylaxie getrennt zu halten, geradeso wie nach dem Ausdruck FRIEDBERGERS die Infektionskrankheit nicht mit der anaphylaktischen Krise und die Heilung nicht mit einer Antianaphylaxie zu identifizieren sind.

Die zwischen Überempfindlichkeit und Anaphylaxie bestehenden Analogien sind augenscheinlich; ich erinnere nur an die passive Übertragung der beiden

krankhaften Zustände (wenigstens in einigen Fällen), an die bedeutende, wenn auch nicht absolute Spezifität, an eine gewisse Analogie im Verlaufe, an die schädigende Wirkung der Antigenreinjektionen für den Organismus.

A. SCHITTENHELM und W. WEICHARDT injizierten im Jahre 1910 Hunden viele Monate lang wöchentlich intravenös Eiweiß und sahen, daß dieselben in der ersten Zeit mit Überempfindlichkeitssymptomen der verschiedensten Art reagierten. Später trat eine Immunität gegen verschiedene Symptome ein, so z. B. wurde der nach den ersten Injektionen deutlich gesteigerte N-Stoffwechsel späterhin wieder vollkommen normal.

Nach NOLF (1910) ist die Anaphylaxie ein Zwischenstadium der Immunisierung, wie der Reaktionsmodus des Hundes auf die Einspritzungen von artfremdem Serum zeigt; die erste intravenöse Einführung wird von dem Tiere sehr gut und ohne Störung vertragen (der Hund besitzt eine natürliche Immunität); bei den weiteren, in 7—15tägigen Intervallen ausgeführten Injektionen zeigt der Hund ausgesprochene anaphylaktische Erscheinungen; nach 4—5 Injektionen reagiert er aber nicht mehr. Das Tier hat also neuerdings einen Immunitätszustand erworben, der zwar in den Folgewirkungen identisch ist, aber auf einer verschiedenen Ursache beruht als die vorausgegangene normale Immunität. ARTHUS hat diese Beobachtung NOLFs bestätigt und ich selbst bin in der Lage, wenn auch auf einem anderen Gebiete, einen Beitrag zu liefern: Als ich 1921 während mehrerer Monate zwei Pferde gleichmäßig in 7tägigen Intervallen intravenös mit roten *Hammelblutkörperchen* behandelte, konnte ich beobachten, daß einerseits die auf die ersten Reinjektionen folgenden anaphylaktischen Erscheinungen nach und nach geringer wurden und zuletzt verschwanden, während andererseits in ihrem Serum enthaltenen Hämolytine vom Titer $1/4000$ auf $1/100$ zurückgingen.

In ganz gleicher Weise war bei den meisten der beschriebenen Versuche die Überempfindlichkeit an eine partielle Immunisierung gebunden; fährt man mit den Einspritzungen fort, so tritt an die Stelle der Überempfindlichkeit ein Zustand von Immunität.

Um jedoch den Wert dieses Parallelismus im Verlauf der beiden Formen etwas einzuschränken, sehe ich mich gezwungen, daran zu erinnern, daß nach den Feststellungen von RICHER die Anaphylaxie ganz unabhängig von der Immunität ist und daher kein Stadium der Immunisierung darstellt, sondern eine ganz eigene Erscheinung; noch andere Bemerkungen führen uns zu der gleichen Annahme, darunter die unlängst von OTTO publizierten über den Unterschied zwischen den anaphylaktogenen Antikörpern und jenen anderer Natur. Immerhin stützt sich aber die Annahme eines wirklichen Unterschieds zwischen der Anaphylaxie und der den Bakterien gegenüber erzeugten Überempfindlichkeit nicht auf diese Bemerkungen, sondern auf die Tatsache, daß die Symptomatologie der Überempfindlichkeit sich deutlich von jener der Anaphylaxie unterscheidet. Bei einem Versuch von NOGUCHI z. B. verhalten sich die überempfindlichen Kaninchen mehr als zwei Monate nach der intracerebralen Einspritzung gerade so wie normale Tiere und es treten erst viel später die Erscheinungen einer diffusen Encephalitis auf. Gibt es eine Anaphylaxie mit einer so langen Latenzperiode? Es ist übrigens noch nicht bewiesen, daß der anaphylaktische Shock die Infektionen fördernd beeinflusse; im Gegenteil, man bedient sich desselben sozusagen bei der Therapie vieler Krankheiten.

Daß ein schwerer anaphylaktischer Anfall nicht zur Infektion prädisponiert, ist durch mehrere Beobachtungen klar bewiesen worden; so behaupten z. B. THIELE und EMBLETON, daß Meerschweinchen, die mit Eiereiweiß sensibilisiert und dann mit einer nicht tödlichen aber einen schweren Shock erzeugenden Dosis der gleichen Substanz und mit einem Staphylococcus behandelt wurden, der sonst sehr leicht virulent werden konnte, ohne jedweden Schaden vier Agarkulturen dieses Keimes vertrugen. KRAMER und WILLIS konnten bei Fortsetzung der von KRAMER eingeleiteten Versuche durch wiederholte anaphylaktische Shocks gegen Eiereiweiß den Verlauf der experimentellen Meerschweinchentuberkulose nicht verändern; ZIRONI ist es nicht gelungen, einen abgeschwächten Stamm von Brucella Abortus und einen Pseudomilzbrand, die er intraperitoneal oder subcutan einspritzte, beim Meerschweinchen zur Entwicklung zu bringen, obgleich er gleichzeitig bei den Versuchstieren mit Pferdeserum einen anaphylaktischen Shock auslöste. Durch eine Vorbehandlung mit Brucella Bang gelingt es hingegen ohne weiteres, diesen Keim für Meerschweinchen virulent zu gestalten.

Diesen Versuchen kann allerdings bei der Erklärung der in Prüfung stehenden Erscheinung kein besonderer Wert beigelegt werden, da man mit Recht bemerken könnte, daß zwischen der Wirkung eines mit Proteinen erzielbaren Shocks und einer anaphylaktischen Reaktion, die sich in den Geweben selbst abspielt — wenn der Organismus gegen Bakterien sensibilisiert ist und diese sich darin zu entwickeln imstande sind — ein Unterschied besteht: In einem Falle handelt es sich um eine generalisierte Erscheinung, die sehr ausgesprochen, aber von kurzer Dauer ist; im anderen Falle sind die erzeugten Läsionen zwar nicht schwer, aber andauernd, sie sind nicht verbreitet, sondern bilden sich nur da, wo sich die Keime ansiedeln.

Bei diesem Stand der Dinge wäre logisch denkbar — wenigstens solange kein Beweis dagegen spricht —, daß die beiden Erscheinungen in ihrer Wirkung auf die Bakterienentwicklung einen verschiedenen Wert besitzen.

In der Absicht, eine Differenzierung zu ermöglichen, hat CORPACI auf ZIRONI'S Rat es versucht, gegen Brucella Bang überempfindliche und überempfindliche Meerschweinchen zu desensibilisieren, indem er sie subcutan mit sehr großen, aber nicht tödlichen Dosen behandelte. Nach einer solchen Antianaphylaktisierung, die sehr bedeutende Lokalreaktionen auslöste, wurde den überempfindlichen Tieren die tödliche Dosis eingespritzt; es erfolgte bei allen, nach einem gleichen Zeitraum, der tödliche Ausgang. Negative Resultate hatte auch E. FUGAZZA zu verzeichnen, obgleich sie die desensibilisierende Behandlung mit hohen Bakterienmengen viermal wiederholte.

Die Versuche sind zwar geeignet, zu beweisen, daß es bei der Überempfindlichkeit nicht so leicht wie bei der Anaphylaxie gelingt, eine Desensibilisierung zu bewerkstelligen; sie genügen aber an und für sich nicht, um zu zeigen, daß zwischen Überempfindlichkeit und Anaphylaxie ein Unterschied besteht. Zu diesem Zweck sind weitere Studien erforderlich, denn es wäre möglich, daß bei der großen Überempfindlichkeit der Meerschweinchen gegen Brucella Bang nicht die zur Desensibilisierung erforderliche Antigenmenge eingeführt worden ist.

Bekanntlich erheischt die Desensibilisierung eines Meerschweinchens eine nicht zu geringe Menge der allergieerzeugenden Antigene proteischer Natur, während bei anderen Tierarten eine Antianaphylaktisierung nur bei Verwendung

einer sehr beträchtlichen Allergenmenge, und auch dann nur mit großer Schwierigkeit, erreicht wird.

Ist nun bei den obigen Versuchen die zur Desensibilisierung erforderliche Brucelladosis zur Anwendung gekommen? Wahrscheinlich nicht; vielleicht wären aber zur Erzeugung der aktiven Dosis so große Bakterienmengen nötig gewesen, daß sie das Meerschweinchen getötet hätten.

ZIRONI hat versucht (nicht veröffentlichte Untersuchungen) diesen Zweck zu erreichen, indem er die Zahl der Einspritzungen vermehrte und dieselben in geeigneten Zeitabständen vornahm; er erhielt auf diese Weise bei mit *Brucella Bang* infizierten Meerschweinchen eine langsame Abnahme der Überempfindlichkeit, derart, daß zur Auslösung von Cutanreaktionen schließlich Dosen nötig waren, welche die anfänglichen weit überstiegen. Gleichzeitig besserte sich nach und nach auch der Allgemeinzustand der Meerschweinchen, im Einklang mit den günstigen Resultaten der Vaccinotherapie. Es ist unter solchen Bedingungen demnach fraglich, ob die Desensibilisierung nicht vielleicht mit der Milderung des Krankheitsbildes in Einklang zu bringen ist.

Die Anaphylaxie ist der hauptsächlichste Grund für das Entstehen der sog. allergischen Krankheiten (dieser wichtigen Tatsache muß Rechnung getragen werden) worunter Bronchialasthma und Heufieber den ersten Platz einnehmen. Bei diesen Krankheitsformen ist das Antigen in minimalen Mengen in der umgebenden Luft anwesend und besteht meistens aus leblosen Substanzen oder aus Blütenstaub, der sich im menschlichen Organismus nicht vermehren kann. Die anaphylaktische Überempfindlichkeit steigert das sehr spärliche, unbedeutende, primäre, toxische Vermögen der Antigene in enormem Maße und verwandelt dieselben in für den allergischen Menschen stark schädliche Faktoren.

A. SCHITTENHELM und W. WEICHARDT sahen in dem fehlerhaften Abbau des Pollenweißes in den Zellen der Schleimhäute des Respirationstractus die Ursache des Heufiebers und sprachen von einer Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica.

Die mit den Infektionen bestehende Analogie ist eine so enge, daß man trotz einer genauen Differenzierung im Zweifel bleibt, welche Bedeutung der Anaphylaxie bei der Überempfindlichkeit oder bei einigen ihrer besonderen Formen zuzuschreiben ist.

5. Können Antikörper die Virulenz der Keime steigern?

Einige der im Vorausgehenden mitgeteilten Untersuchungen lenken die Aufmerksamkeit auf eine Tatsache, welche bei der weiteren Entwicklung dieser Studien ein besonderes Interesse verdient.

Es scheint z. B. aus den wiederholt zitierten Versuchen CALMETTES über Einspritzung von Tuberkelbacillen die im Serum hyperimmuner Tiere suspendiert und dann gewaschen wurden, hervorzugehen, daß die Antikörper befähigt seien, auf die Bakterien einzuwirken und dieselben veranlassen, sich zu verändern und neue, streng pathogene Eigenschaften anzunehmen. Zugunsten einer derartigen Möglichkeit wären auch Beobachtungen von SEGRE anzuführen, der bei gegen Tuberkulose allergisch gemachten Tieren nach Einspritzung von Bacillen aus Kulturen, im Vergleich zu den Kontrolltieren, ein rascheres Auftreten jener bacillären Formen feststellt, die bei den Läsionen in vivo nachzuweisen sind. Gerade diesen letzteren Formen wären nach den bekannten Studien

von TÖPPICH und GROMELSKI die eigentliche pathogene Wirkung zuzuschreiben, während man annimmt, daß die kulturellen Formen *in vivo* der Entartung anheimfallen und nur echte Parasiten erzeugen.

Hier sind auch die Versuche von W. WEICHARDT und A. SCHITTENHELM aus dem Jahre 1910 zu nennen. Diese Autoren brachten Tuberkelbacillen mit Tuberkuloseserum, das durch Injektion von Tieren mit Tuberkelbacillen gewonnen worden war und frischem komplementhaltigem Meerschweinchen-serum *in vitro* zusammen. Sie brachten so eine Verdauung in Gang und gewannen ein Gift, das bei Tieren charakteristische Symptome hervorrief.

Aus den zitierten, spärlichen Versuchen läßt sich schließen, daß die Antikörper oder wenigstens bestimmte Kategorien von Antikörpern, die Virulenz der Mikroorganismen, die sie beeinflussen, steigern können; bei der Spärlichkeit der geführten Beweise ist es aber angezeigt, mit größter Vorsicht vorzugehen und in diesen interessanten Studien nur einen Antrieb zur weiteren Erforschung der Frage zu erblicken.

Im gleichen Sinne sei daran erinnert, daß die Antikörper *in vitro* in ihrer Wirkung auf die entsprechenden Bakterien deren Vermehrung anzuregen scheinen (BANDI, CH. NICOLLE usw.). Obgleich die Zustände *in vivo* von den *in vitro* bestehenden tiefgreifend verschieden sind, so wäre doch begreiflich (falls die Annahme von BANDI und NICOLLE eine Bestätigung fände), wieso die Antikörper bei gewissen Bedingungen *in vivo* eine Keimvermehrung anregen könnten. Meine eigenen Untersuchungen und die unlängst unter meiner Leitung von FUGAZZA ausgeführten experimentellen Proben führen jedoch zur Feststellung, es seien die von BANDI hervorgehobenen Tatsachen fälschlich ausgelegt worden; die Antikörper sollen die Vermehrung der Mikroben *in vitro* nicht anregen, sondern die scheinbare Zunahme der letzteren wäre dadurch veranlaßt, daß reichlich Proteinkörper zusammen mit im Status nascendi agglutinierten Keimen ausgefällt werden.

6. Ist die Überempfindlichkeit dem Verlust des normalen bactericiden Vermögens zuzuschreiben?

Beruhet die Überempfindlichkeit auf dem Verlust oder auf der Abschwächung der humoralen Abwehrkräfte? Wir wollen diese Möglichkeit genauer in Betracht ziehen.

In einer kurzen Mitteilung berichtete 1917 ZIRONI (und Gleichartiges berichteten AZZURRINI und C. FOÀ), daß der Typhusbacillus im Blute nachweisbar sein kann, trotz des gleichzeitigen Bestehens eines spezifischen bactericiden Vermögens im Blutserum des Typhuskranken. Zur Erklärung dieses sonderbaren Befundes hielt er es für angezeigt, unter weniger künstlichen Bedingungen als es beim klassischen Versuch üblich ist, den Nachweis des bactericiden Vermögens zu erbringen; vor allem sollte der Zusatz von Meerschweinchenkomplement zum menschlichen Blutserum vermieden werden. Bei den angestellten Proben entfernte sich jedoch ZIRONI etwas von den natürlichen Verhältnissen, weil er das bactericide Vermögen des Blutserums und nicht des Plasmas verfolgte und weil er sich Verdünnungen desselben bediente.

Er kam zur Schlußfolgerung, daß sich, trotz der Gegenwart des Amboceptors und des Komplements, *in vivo* nicht die zur Bakteriolyse notwendigen Bedingungen

*einstellen können, sei es, weil Antigene und Antikörper nicht in den nötigen optimalen Verhältnissen vorhanden sind, wie es die Auslösung der an Kolloidreaktionen (die immer das Bestehen bestimmter Verhältnisse unter den Komponenten erfordern) gebundenen Erscheinung erheischt, sei es aus anderen Gründen (etwaige Serumresistenz der Bakterien in vivo, Gegenwart von Substanzen, welche die Bakteriolyse hemmen)*¹.

LUSENA hat 1926 mit einer verbesserten Technik die Versuchsreihe wieder aufgenommen und dabei neue, interessante Daten zum Beweis der Überempfindlichkeit erbracht. Er gibt von seinen Beobachtungen die folgende Synthese:

„Kaninchen, deren Serum nach mehreren Vorbehandlungen mit Typhusbacillen einen sehr hohen Agglutinationstiter erreicht hatte und die einen guten Allgemeinzustand aufwiesen, erkrankten leicht nach einer weiteren Injektion an Septicämie. Schon vor diesen Versuchen hatte ich viele Tiere beobachtet, bei denen eine letzte, bei vollkommener (serologischer) Immunität ausgeführte Injektion den plötzlichen Tod durch Septicämie zur Folge hatte. Bei genauerer Beobachtung konnte ich feststellen, daß das Serum dieser Tiere außerordentlich reich an Agglutininen und an Bakteriolytinen war, daß es auch hämolytisches und bakteriolytisches Komplement in dem Maße wie unbehandelte Tiere enthielt und daß endlich auch die isolierten Keime nicht die zuweilen beobachtete Serumresistenz aufwiesen, die schließlich das ganze Vorkommnis erklärt hätte.“

„Ich konnte mich sodann überzeugen, daß das Auftreten und die Zunahme dieser Antikörper (Agglutinine und Bakteriolytine) absolut Hand in Hand gehen mit der Abnahme und mit dem Verlust des physiologischen bactericiden Vermögens des Serums, das bei unbehandelten, normalen Tieren stets sehr ausgesprochen ist, und mit der progressiven Abnahme der Antikörper sich wieder herstellt.“

„Auf Grund der genannten Versuche glaube ich die einer parenteralen Typhusvaccination vorausgehenden und sie begleitenden Momente folgenderweise schematisch angeben zu können:

1. Natürliche Immunität physiologischen Grades;
2. Verlust der natürlichen Immunität;
3. erworbene Immunität.“

Bei weiteren Versuchen an Typhusblut konnte LUSENA die gleichen Tatsachen feststellen; er beobachtete nämlich beständig eine Abnahme des bactericiden Vermögens im Plasma und im Gesamtblute, das durch Zusatz von Natriumcitrat ungerinnbar gemacht wurde.

¹ Solche Arbeitshypothesen stehen in enger Beziehung zu den von anderen Forschern zur Erklärung der paradoxen Erscheinung nach NEISSER und WECHSBERG ausgesprochenen Vermutungen. Man könnte annehmen, daß empfindliche Keime der Bakteriolyse in vivo nicht anheimfallen, aus denselben Gründen die bei gleichen Bedingungen in vitro ins Werk treten. Es ist unbegreiflich, wieso einige Forscher (nicht alle) die Möglichkeit der Abspiegelung physikalisch-chemischer Erscheinungen in vivo nicht annehmen wollen, wenn doch zu ihrem Auftreten alle Bedingungen bestehen. Zugunsten einer solchen Meinung sprechen interessante Feststellungen von R. PFEIFFER, LOEFFLER, ABEL, PFEIFFER und FRIEDBERGER, denen zufolge es in einigen Fällen nur bei Anwendung bestimmter Dosen gelingt, mit den entsprechenden Antisera die Meerschweinchen passiv vor der Einspritzung von Typhus- oder Colibacillen zu schützen. Mit Dosen, die größer oder kleiner sind als die optimalen, können die Tiere nicht gerettet werden.

Diese höchst interessanten Beobachtungen LUSENAS decken sich in ihren Schlußfolgerungen über den Verlauf der EBERTHSchen Infektion genau mit den in Paragraph 3 der allgemeinen Schlußsätze (S. 592) von ZIRONI enthaltenen; es wurden dieselben von ANDREI bestätigt, sowie von CARMINATI und von GORI, der den Abfall des bactericiden Vermögens nicht nur für den zur Immunisierung verwendeten Bacillus feststellen konnte, sondern auch für die Keime der Gruppe, zu welcher der in Prüfung stehende Bacillus gehört.

LUSENA hat in einem Studium über die paradoxe Erscheinung nach NEISSER und WECHSBERG auch Versuche über die Bedingungen des Verlustes des normalen bactericiden Vermögens angestellt und dabei nachgewiesen, daß die Ursache der genannten Erscheinung in vivo wie in vitro in der Gegenwart besonderer Amboceptoren zu suchen ist, die zwar imstande sind, sich an die Keime zu fixieren und Komplement zu binden, nicht aber die Bakteriolyse auszulösen (wie schon LEVADITI annahm).

Über Beobachtungen, die mit denen LUSENA: im Einklang stehen, jedoch in einem anderen Sinne ausgelegt wurden, hat auch RODET berichtet. Bei der Immunisierung von Pferden mit Typhusbacillen sah dieser Forscher, daß man mit großen aber dennoch tolerierten Keimmengen Sera erhielt, die weder in niedrigen noch in starken Verdünnungen Bakteriolyse gaben; die mit kleinen, gründlich von den Produkten der Autolyse befreiten Bakterienmengen immunisierten Tiere lieferten hingegen ein Serum, das auch bei starker Konzentration bactericides Vermögen entfaltete.

RODET nimmt an, es könnten sich bei den mit reichlichen Bakterienmengen immunisierten Tieren besondere Antikörper bilden, welche die bakteriolytischen Antikörper hemmend beeinflussen.

SCHLEMMER gibt der Meinung Ausdruck, daß sich verschiedene, einesteils gegen Proteine, anderenteils gegen Lipoide gerichtete Antikörper bilden können; nur die letzteren besitzen bakteriolytisches Vermögen, alle aber sind komplementbindend. Durch einen Überschuß an Protein-Antikörpern wird die Bakteriolyse gehemmt.

PANDIT behandelte Versuchstiere mit heterogenen Blutkörperchen und konnte so Sera gewinnen, die bei starker Konzentration in den Anfangsstadien der Behandlung die Hämolyse hemmten.

GORI (1930) verfolgte die Schwankungen des hämolytischen Vermögens des Blutserums von Tieren im Laufe einer Immunisierung mit heterogenen Blutkörperchen. Er machte dabei folgende Feststellungen:

1. Das Serum eines Tieres, das unter physiologischen Bedingungen sogar ein bedeutendes lytisches Vermögen gegenüber den Blutkörperchen einer anderen Tierart (Taube) besitzt, verliert diese Eigenschaft infolge einer parenteralen Behandlung, auch dann, wenn es bereits eine ziemlich hohe serologische Immunität erreicht hat (hämolytische Antikörper);

2. besitzt das Serum kein physiologisches hämolytisches Vermögen gegen die Blutelemente einer anderen Tierart (Kaninchenserum, Blutkörperchen der Taube), so erscheint dieses hämolytische Vermögen in einer ersten Phase der Immunisierung bei noch spärlichem Antikörpergehalt, um eine Abnahme zu erfahren und ganz zu verschwinden, wenn die Antikörper einen hohen Titer erreicht haben.

Welche wahre Bedeutung der Erscheinung von LUSENA beim Mechanismus der Überempfindlichkeit zukommt, kann vorläufig nicht festgestellt werden. Sie kann bei einigen Fällen die Bedingung zum Fehlen der Abwehr darstellen, bei anderen Fällen aber überhaupt nicht auftreten.

Geradeso, wie trotz der Gegenwart von Antitoxinen im Blute Diphtherie auftreten kann, geradeso, wie eine humorale Immunität die Lokalisierung eines Keimes (auch mit tödlicher Wirkung) in einem lebenswichtigen Organe nicht zu verhindern imstande ist, so spricht nichts gegen die Annahme (da ja der Hauptfaktor bei der Abwehr histogener Natur ist), es könne auch der mehr oder weniger vollständige Verlust der humoralen Abwehrkräfte nicht die wichtigste Ursache einer Erschlaffung der Verteidigung bei den Infektionen darstellen. Sehr wahrscheinlich sind in der Natur und Menge der eingespritzten Keime und in der Art und Weise der Verabreichung die Faktoren für die auftretende Veränderung zu suchen, die geeignet sind den einen oder auch den andern Mechanismus der Überempfindlichkeit einzuleiten, in gleicher Weise wie sie das Auftreten verschiedener Immunitätsbedingungen anregen können.

Sehr interessant wäre es, wenn es gelingen würde, den opsonischen Index des Plasmas von Tieren mit Verlust des normalen bactericiden Vermögens sowie die Zerstörungsfähigkeit der Bakterien in ihren Geweben zu bestimmen, um hierauf festzustellen, ob diese Abwehrmodalitäten mit dem bakteriolytischen Wert des Blutes parallel laufen, und ob sie dessen Abnahme ausgleichen können.

Es wäre ferner notwendig festzustellen (obgleich dieser Punkt dem Studium schwer zugänglich ist), wie sich die Aktivität des Reticuloendothels verhält, das auf Grund von Daten mit nicht sicherem Werte, bei Zuständen, die als Überempfindlichkeit zu deuten wären, erhöht zu sein scheint.

In der Tat ist nach CURSCHMANN bei Typhusrezidiven das Auftreten der Roseola viel frühzeitiger zu beobachten als beim ersten Anfall; es tritt nämlich zwischen dem zweiten und dritten Krankheitstage auf, zu einer Zeit also, in der nach den Untersuchungen LUSENAS (die jedoch nicht bei Rezidiven angestellt wurden) — ein Abfall des bakteriolytischen Vermögens zu verzeichnen ist. Die Roseola ist bekanntlich durch eine Phlogose mit Wucherung der Endothelialzellen rings um die in den Lymphgefäßen angesiedelten Bacillen verursacht; sie ist der Ausdruck einer Abwehr, welche sehr reichlich das bactericide Vermögen des Blutes ersetzen könnte.

G. Pathologisch-anatomische Läsionen bei Überempfindlichkeit.

Bei Tieren mit normaler oder gesteigerter Empfänglichkeit liefert die pathologisch-anatomische Prüfung gewisse wichtige Angaben über den Mechanismus der Überempfindlichkeit, auch wenn sie nicht in der Lage ist, den intimen Mechanismus dieser vitalen Erscheinung endgültig zu erklären.

Über diesen Punkt hat auf ZIRONIS Rat bei der Infektion durch NOCARDIA SANFELICEI, REDAELLI ausführliche und genaue Untersuchungen angestellt. Mit einer großen, gut geleiteten Versuchsreihe, prüfte dieser Autor vergleichend das pathologisch-anatomische Bild bei gegen eine Infektion mit *Nocardia Sanfelicei* sehr empfänglichen, wenig empfänglichen und refraktären Tierarten. Mit großen Schwierigkeiten verfolgte er bei empfänglichen Tieren die Läsionen,

welche durch eine vaccinale Behandlung, die teils Immunität, teils Überempfindlichkeit zur Folge hatte, hervorgerufen worden waren. Bei den überempfindlichen Tieren hatte die Vaccination zu spät eingesetzt und war nicht ausreichend zur Verteidigung der Elemente des endothelialen Netzsystems; beim Übergang von den empfänglichen zu refraktären Tieren wucherten diese Elemente mit zunehmender Schnelligkeit rings um die Fäden der in die Gewebe eingedrungenen Nocardien. Bemerkenswert ist die von REDAELLI gemachte Feststellung — die mit der Erscheinung LUSENAS wenigstens eine äußerliche Analogie aufweisen dürfte — daß bei überempfindlichen Tieren eine weniger ausgesprochene Lyse von Fragmenten der reichlich eingespritzten Streptotrix besteht als bei den Kontrolltieren.

Ob diese mangelnde Zerstörung primär (Erscheinung LUSENAS) oder infolge von Bakterienveränderungen (Anpassung an die Abwehrkräfte unter dem Einfluß der Antikörper), Allergie des endothelialen Netzsystems oder anderer Faktoren, sekundär auftritt, hat REDAELLI nicht genauer untersucht.

Wahrscheinlich erleidet das pathologisch-anatomische Bild der Reaktion tiefgreifende Veränderungen, je nach der vorherrschenden Ursache der in Prüfung stehenden Überempfindlichkeit; überdies muß die Reaktion auch Unterschiede aufweisen, im Einklang mit der Natur des Krankheitserregers (Gewebsparasit im Sinne BAILS, Eitererreger, septicämieerzeugender oder vornehmlich toxischer Keim). Momentan kann in Ermangelung genauer Studien über das Thema keine sichere Angabe gemacht werden.

Bei gegen *Brucella Bang* überempfindlich und überempfindlich gemachten Meerschweinchen beobachtete SCALABRINO nach Reinoculationen namentlich tiefe Nebennierenläsionen; FUGAZZA und vor allem AIELLO beschrieben unter gleichen Bedingungen schwere Läsionen der Hoden mit Entartung und Auflösung der Parenchymzellen und mit Bindegewebswucherungen (Bildung von Epitheloid- und Riesenzellen). Nach den spärlich zur Verfügung stehenden Angaben soll auch bei Lepra, im Einklang mit diesen Tatsachen, bei empfänglichen Tieren eine ausgesprochene Neigung zur Granulombildung mit Auftreten von Epitheloid- und Riesenzellen bestehen. Dieser Befund stützt die Meinung einiger Forscher, welche in solchen Wucherungen nicht eine Waffe zur Verteidigung sehen, sondern vielmehr eine notwendige Bedingung für das Auftreten der Infektion. Auch auf diesem Gebiete wären ausgedehnte und genaue Studien notwendig.

H. Erwägungen.

An dieser Stelle sind einige Worte über den Erklärungs-begriff einer biologischen Erscheinung anzufügen. Was verstehen wir eigentlich unter „Empfindlichkeitssteigerung“? Hat dieser Ausdruck wirklich einen objektiven Inhalt oder handelt es sich nur um ein Wortspiel, das unsere Unwissenheit über den bestehenden Zustand verdecken soll?

Der Begriff „Empfindlichkeitssteigerung“ ist nicht deutlicher und nicht unvollständiger als jener von Empfindlichkeit, Immunität, Empfindlichkeit oder Überempfindlichkeit, Reaktion und Hyperreaktion, Anaphylaxie usw., mit welchen Worten wir den normalen Zustand oder die Veränderungen des normalen Zustands der Zellen oder der Organismen durch Faktoren, die uns zum Teil unbekannt sind, auszudrücken pflegen. Der Begriff von Überempfindlichkeit,

der in den angeführten Tatsachen eine breite Stütze findet, steht im Grunde genommen auf gleicher Stufe wie jener von Immunität. Überempfindlichkeit und Immunität beruhen auf histogenen und auf humoralen Veränderungen oder gleichzeitig auf diesen beiden Erscheinungen. Die Überempfindlichkeit ist das Gegenteil von Immunität und ist, wie diese, dunkel und geheimnisvoll. Wahrgenommene Erscheinungen auf einen Grundfaktor zurückzuführen, das heißt sie erklären.

Vor Abschluß dieser Studien wäre es noch am Platze zu prüfen, welche Beziehungen zwischen der Überempfindlichkeit und der sogenannten negativen Phase bestehen, d. h. mit jenem Zeitraum von vorübergehender Erschlaffung der Abwehrkräfte, der während einer Infektion oder auch unter physiologischen Verhältnissen, nach Einführung des Erregers einer bestimmten Krankheit, auch wenn derselbe abgetötet ist, auftreten kann. Diese negative Phase, welche hauptsächlich auf eine Antikörperreabsorbierung zurückzuführen ist, unterscheidet sich durch ihre vorübergehende Dauer von der Überempfindlichkeit, von der sie natürlich auch begleitet sein kann.

Um das Verweilen von Infektionsprozessen in einem bestimmten Organe erklären zu können, sind nicht nur die etwaigen Veränderungen des Wirtsorganismus ins Auge zu fassen, sondern auch diejenigen, welche die Bakterien selbst betreffen. In der Tat können die letzteren infolge gewisser Veränderungen die Fähigkeit erwerben, sich in einem bestimmten Organ besser zu entwickeln und zu vermehren als in einem andern des gleichen Organismus. Da eine derartige Analyse Untersuchungen erheischen würde, die bis jetzt nicht angestellt worden sind, so begnüge ich mich einstweilen mit diesem Hinweis.

An der Hand der zahlreich angeführten, experimentellen Versuche ist ersichtlich, daß durch eine Behandlung mit Bakterienantigenen ziemlich leicht Überempfindlichkeit den Keimen gegenüber erzeugt werden kann, während durch die allgemeine Beobachtung bewiesen wird, daß eine Impfung bei menschlichen Individuen zur Anregung der Verteidigungsprozesse und mithin zur Immunität führt.

Es mag hin und wieder eine Ausnahme von dieser Regel vorkommen, so daß Überempfindlichkeitserscheinungen auch beim Menschen eine Möglichkeit sind; es handelt sich aber dabei um seltene Fälle, denen eine enorme Anzahl entgegengesetzter Resultate gegenübersteht.

Auf welchen Ursachen beruht dieser Gegensatz? Man könnte denken, es sei beim Menschen die Neigung zur Überempfindlichkeit geringer als jene zur Immunität, während beim Meerschweinchen das Gegenteil der Fall ist. Eine solch logische Annahme stößt sich aber mit der klinischen Erfahrung, daß beim Menschen viel leichter als beim Tier allergische Krankheiten auftreten, die auf Überempfindlichkeit beruhen und daß beim Verlauf chronischer Prozesse, z. B. bei Tuberkulose, die Tuberkulin-Allergie viel ausgesprochener und andauernder auftritt und viel schwieriger zu überwinden ist.

Es wäre ferner denkbar, daß im Auftreten dieser entgegengesetzten Zustände (Überempfindlichkeit beim Versuchstier — Immunität beim Menschen) nur ein scheinbarer Unterschied besteht, der im großen ganzen von den verschiedenartigen Bedingungen abhängt, bei denen beim Menschen die Impfung und beim Tiere die obengenannten Versuche ausgeführt werden.

Wie gesagt, kann anlässlich einer Impfung oder einer Infektionskrankheit auch der Mensch überempfindlich werden; der im Vergleich zum Tiere bestehende Unterschied ist nicht qualitativ, sondern quantitativ.

Der bestehende Unterschied im Auftreten von Immunität nach Impfung beim Menschen und Überempfindlichkeit beim Versuchstier, läßt sich hauptsächlich folgendermaßen erklären: Wir stellen Impfergebnisse, die bei nicht oder wenig empfindlichen, kurz bei niemals auf natürlichem Wege gegen einen gewissen Keim sensibilisierten Tieren erhalten wurden, jenen andern Resultaten gegenüber, welche durch Impfung menschlicher Individuen gegen Infektionen erzielt wurden, für die sie nicht nur stark empfänglich, sondern sogar überempfindlich sind. Zum besseren Verständnis sei hervorgehoben, daß ich nicht behaupten will, es besitze der Mensch eine bedeutende, *spontane* Empfänglichkeit für gewisse Infektionen, sondern daß er einen Empfänglichkeitszustand aufweist, der vermöge *einer im Stillen stattgefundenen Sensibilisierung gegen Bakterienantigene* eine Steigerung erfahren hat.

In der Tat ist der Mensch nicht von Geburt an für Diphtherie, Scharlach oder Typhus empfindlich, sondern er wird es erst nach und nach. Nach einer im vorausgehenden zitierten Beobachtung kann, durch Einspritzung geeigneter Mengen Diphtherie- oder Scharlachtoxin, bei Kindern die wenige Monate alt sind, eine negative Dick- oder Schickreaktion in positive Reaktion umgewandelt werden und somit, in Übereinstimmung mit den epidemiologischen Daten, den so behandelten Kindern eine besondere Überempfindlichkeit verliehen werden. Da überdies auf Grund einer Reihe von Studien — auf die ich hier nicht näher eingehen will — bewiesen ist, daß bei schon sensibilisierten Individuen durch Antigenzufuhr mit Leichtigkeit ein Immunitätszustand hervorgerufen werden kann, so ist begreiflich, wieso Individuen, die sämtlich mehr oder weniger in einem potentiellen allergischen Zustand stehen, nach erfolgter Impfung rasch Antikörper bilden und immun werden. Beim größten Teil der angeführten Versuche hingegen waren die Tiere für die betreffende Infektion refraktär oder wenigstens nicht für die in Frage kommenden Erreger sensibilisiert, so daß der Bildung von aktiven Antikörpern Schwierigkeiten im Wege standen.

Außer diesen hauptsächlichsten Gründen wäre noch möglich, daß die meisten Fälle von Überempfindlichkeit bei mit Bakterienantigenen behandelten Tieren dadurch entstehen, weil zur Probeinfektion eine massive Keimmenge verwendet wird, während doch bei der spontanen Krankheit ganz wenige Bakterien in den Organismus eindringen und sich darin nach und nach vermehren.

Der unerwartete, brutale Kontakt mit einer beträchtlichen Bakterienmenge ist zur Auslösung anaphylaxieartiger Reaktionen viel mehr geeignet als das allmähliche Bakterienwachstum, das in der Inkubationsperiode einer Infektion stattfindet.

Wie dem auch immer sein möge, es steht außer Zweifel, daß auch beim Menschen Überempfindlichkeitserscheinungen auftreten können und daß solche bei vielen Infektionen und namentlich in gewissen Stadien von Infektionskrankheiten häufig vorkommen.

Nach reiflicher Überlegung der in dieser Synthese gesammelten Tatsachen hat der Leser bereits seine Schlußfolgerungen gezogen.

Den Ursachen der Prädisposition für Infektionskrankheiten, die schon seit langem bekannt sind, ist somit eine neue, bedeutungsvolle anzufügen: Die Sensibilisierung gegen Bakterienantigene, sei es mittels der Wirkung einer Injektion von toten Keimen oder deren Extrakten, sei es durch eine latente Infektion oder durch einen wirklichen Krankheitsanfall. Im Einklang mit einer geistreichen Hypothese von CESARIS-DEMEL könnte die Sensibilisierung vielleicht, anstatt von den eigentlichen Infektionserregern, von verwandten, auf den Schleimhäuten angesiedelten, banalen Bakterien bewerkstelligt werden.

Der Einfluß dieser Sensibilisierung äußert sich, außer auf das Entstehen der Infektion, mitunter auch auf den Verlauf der Krankheit, der häufig stürmisch wird und zuweilen tödlichen Ausgang nimmt. Auch beim Auftreten von Rezidiven, bei der plötzlichen Verschlimmerung einer Krankheit mit chronischem, im allgemeinen gutartigem Verlauf steht die Mitwirkung einer spezifischen Überempfindlichkeit außer Zweifel, zu der sich zum Teil zufällige Faktoren gesellen können, wie z. B. eine unerwartete Überströmung des Kreislaufes mit Bakterien, infolge der Entladung eines abgeschlossenen Herdes in die Blutmasse und die Bakterienzerstörung auf einer serösen Haut.

Wir erblicken also die Ursache der Überempfindlichkeit in humoralen und cellulären Veränderungen, deren Wesen noch nicht völlig geklärt ist. Die Erscheinung ist zuletzt nichts anderes als eine lokale oder allgemeine Form von Allergie, deren Bildungsmechanismus jenem der Immunität nahestehen dürfte.

Nicht in allen Fällen entwickelt sich die Überempfindlichkeit nach einem gleichen Schema; bei einigen Zuständen ist sie eine Übergangsphase von der natürlichen, spontanen Abwehr des Organismus zur Immunität; bei anderen Bedingungen verursacht ihr langes Verweilen, zumal in einem kranken Organ, den chronischen Verlauf der Infektion oder ihre Neigung zum tödlichen Ausgang. Vielleicht ist in der Natur des betreffenden Bakteriums die hauptsächlichste Ursache dieser verschiedenen Entwicklung der Allergie zu suchen.

Das Studium der Überempfindlichkeit steht heute, man kann sagen, noch in der Anfangsphase; zahlreiche Gesichtspunkte des Problems sind noch im Dunkel und bieten vorläufig nur einen unbestimmten Einblick. Eine weitere Vertiefung und Vervollständigung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete führt zweifelsohne zur besseren Einsicht in die Pathogenese der Infektionen und wird uns lehren dieselben auszurotten.

Nach ZIRONI ist ferner das Studium der Überempfindlichkeit geeignet, wichtige Anhaltspunkte zur Erklärung der Inkubationsperiode bei Infektionskrankheiten und der Natur der Bakterienvirulenz zu liefern. Zur besseren Einsicht in dieses Thema wird auf die Arbeiten dieses Autors verwiesen.

Die Überempfindlichkeit kann, nach der Ansicht von ZIRONI, auch bei der Entwicklung der Geschwülste ins Spiel treten, indem sie anfangs in situ und hierauf in der Entfernung zum Untergang der antineoplastischen Verteidigung führt; sie soll sogar eine notwendige Bedingung zur Bildung von Metastasen und für die Bösartigkeit der Geschwülste darstellen. Dieses Thema ist von ganz besonderem Interesse und verdient viel eingehender studiert zu werden als es bisher der Fall war.

Literatur.

- ANDREI, G.: Sul potere battericida del sangue in alcune condizioni immunitarie. *Giorn. Batter.* **1928**.
- ARTHUS, M.: De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris: Masson & Cie 1922.
- BASTAI, P. e C. ROTTA: Sul significato clinico e biologico delle reazioni allergiche e delle agglutinazioni antimelitensi negli individui normali e nei malati di febbre ondulante. *Policlinico, sez. med.* **35** (1928).
- BELFANTI, S. e C. STAZZI: L'esperienza di j Jennerizzazione antitubercolare a Mortara. *Clin. Vet.* **29** (1906).
- BEZANÇON, F. et A. PHILIBERT: Bacille de la tuberculose humaine. Dans: *Traité de Microbiologie de NATTAN-LARRIER*, Tome 1, p. 753. Paris: Gaston Doin 1931.
- BOQUET, A. e L. NÈGRE: L'infection, la sensibilisation et l'immunité dans solipèdes. *Ann. Inst. Pasteur* **33**.
- BURN, C. G. and H. F. KNOSE: The rôle of hypersensibility in the production of experimental meningitis. I. Experimental meningitis in tuberculous animals. *J. of exper. Med.* **56**, 202—220 (1933, Aug.).
- BUSSEL et MAYZNER: Études sur la vaccine formolée et sur la réaction variolique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, No 6, 411 (1930).
- CALMETTE, A. e C. GUÉRIN: Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse. *Ann. Inst. Pasteur* **1906**.
- — Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. *Ann. Inst. Pasteur* **1911**.
- CAPUANI, G. F.: Neue Gedanken über die Pathogenese und Behandlung der Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, H. 4/5, 517—539 (1931).
- CARMINATI, V.: Immunizzazione e potere battericida del sangue. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **8**, (1929).
- CARPANO, M.: La dermite ulcerosa dei ruminanti e le sue relazioni con la difterite umana. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **10**, 360—392 (1931).
- CESARIS DEMEL, A.: Quinta comunicazione negli atti per lo studio dell'influenza, p. 90. Milano: Stucchi e Ceretti 1919.
- CHARRIN e OSTROWSKY: L'oidium albicans, agens pathogène général. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1896**. Citazione di PLAUT, KOLLE u. WASSERMANNs *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Bd. 5, 2. Aufl.
- CHOUKEVITCH, J.: Recherches sur le choléra. *Ann. Inst. Pasteur* **1911**.
- CLAWSON, B. J.: Experiments relative to a possible basis for vaccine therapy in acute rheumatic fever. *J. inf. Dis.* **49**, 90—97 (1931).
- COOKE, JEAN: The relation of bacterial allergy to scarlet fever. *Ref. Z. Hyg.* **22**, 321 (1930).
- CORPACI, A.: Sulla importanza della sensibilizzazione specifica nella patogenesi delle infezioni. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **1929**.
- CUBONI, E.: Infezione sperimentale con Spirocheta Duttoni nel coniglio e nella cavia. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **1929**.
- COURMONT, P. e A. DUFOUR: De l'anaphylaxie dans l'évolution des maladies infectieuses. *Presse méd.* **1911**.
- CUSHNY, A. R.: Cumulative action of cobra venom. *J. of Pharmacol.* **20**, No 4, 233—246 (1922).
- DAREMBERG, zitiert in STRAUS: La tuberculose et son bacille. Paris: Rueff & Co. 1895.
- DELANOE, P.: Du mécanisme de l'anaphylaxie typhique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **61** (1909).
- De l'anaphylaxie ou hypersensibilité typhique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **66** (1909).
- DESSY, G.: Ricerche su un bacillo della pseudotuberculosi. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **5** (1925).
- L'immunità nella streptotricosi. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **5**, H. 6, 309 (1926).
- DOCHEZ: Rapport entre le streptocoque hémolytique et la fièvre scarlatine. I. r Congrès International de Microbiologie: Résumés des rapports, conférences et démonstration, 1930.
- DOERR, ROBERT: Allergie und Anaphylaxie. KOLLE u. WASSERMANNs *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* Bd. 1, 2. Aufl., S. 947.
- DUDLEY: La propagation des gouttelettes infectieuses dans les communautés à demi isolées. *Bull. Office I. Hyg.* **1927**, 241.
- ESCALLIER, L.: Rechute de fièvre typhoïde et allergie typhique. Thèse de Paris **1912**.

- FABER, H. K.: Experimental arthritis in the rabbit. A contribution to the pathogeny of arthritis and rheumatic fever. *J. of exper. Med.* **22**, 615—628 (1915).
- FISCHL, F.: Die Hauttuberkulose als Organsystemerkrankung. *Wien. klin. Wschr.* **1932**, Nr 134, 61—612.
- FLEXNER, S. e P. LEWIS: Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. *Bull. Inst. Pasteur* **1910**, 626.
- H. NOGUCHI, H. AMOSS: Concerning survival and virulence of the microorganism cultivated from poliomyelitic tissues. *J. of exper. Med.* **21** (1915).
- GERBASI, M.: Sulla possibilità di sensibilizzare i bambini normali verso la tossina difterica. Comportamento in essi della reazione di SCHICK. *Pediatria* **1930**, 636.
- GORI, P.: Contributo allo studio della caduta immunitaria del potere battericida del sangue normale. *Boll. Ist. sieroter milan.* **1929**, 551.
- Emolisi e amocettori emolitici. *Sperimentale* **1930**, 237.
- GRANCHER et HIP. MARTIN, zitiert in STRAUS: La tuberculose et son bacille. Paris: Rueff & Cie. 1895.
- GREINER, IREN.: Erfolgreiche Fälle von Variolavaccination. *Z. Hyg.* **25**, 513 (1931).
- HAUDUROY, P.: Sensibilisation d'animaux à certaines infections par une vaccination antibactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90** (1924).
- D'HERELLE e S. ELIAVA: Sur le sérum antibactériophage. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1921**, 719.
- HERRY: Contribution à l'étude du rhumatisme articulaire aigu. Essais de pathogénie et de sérothérapie. Étude clinique, anatomique et expérimentale. *Bull. Acad. Méd. Belg.* **28** (1914).
- HUTYRA e MAREK: Patologia speciale e terapia degli animali domestici. Milano: Vallardi 1916.
- JADASSOHN, I.: Lepra, KOLLE u. WASSERMANN'S Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Bd. 5.
- JENSEN, K. A.: Immunitätsstudien. *Z. Immun.forsch.* **63** (1929).
- KRAUS, R. e F. ADMIRADZIBI: Über Bakterinanaphylaxie. *Z. Immun.forsch.* **4** (1910).
- LATTERI, S.: Ricerché sullo streptococco. *Ann. Clin. med. e Med. sper.* **20**, H. 2, 129 (1931).
- LEDEBT, S.: Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins. Action des venins de serpents et des poisons qu'ils engendrent sur quelques vertébrés aquatiques. Thèse de Paris **1914**.
- LEVADITI, C.: Réaction de l'organisme au cours de l'évolution des plaies streptococciques. Vaccination. *C. r. Soc. Biol. Paris* **1918**, 409.
- Poliomyélite, encephalite, herpès. Paris: Masson & Cie. 1922.
- et P. LEPINE: L'encéphalite expérimentale du Singe. *Acta med. scand. (Stockh.)* **71** (1929).
- LOEFFLER u. ABEL: Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus- und Coliimmuner Tiere. *Zbl. Bakter. I, Org.* **19**, 51.
- LÖWENSTEIN, E.: Die Tuberkulose als Organsystemerkrankung. *Wien. klin. Wschr.* **36**, Nr 31, 549—551 (1932).
- LUSENA, M.: Setticeemia e anticorpi batteriolitici nell'infezione eberthiana sperimentale. *Sperimentale* **1926**, H. 4.
- Considerazioni ed esperienze sul fenomeno di NEISSER e WECHSBERG. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **4** (1926).
- Il fenomeno della caduta immunitaria del potere battericida fisiologico verso il bacillo di EBERTH nel sangue dei tifosi. *Boll. Ist. sieroter milan.* **9** (1929).
- e G. ROVIDA: Immunità locale e vaccinazione per via enterica nel tifo e paratifo. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **4** (1926).
- MARENGHI, G.: Sull'azione del siero di sangue di convalescenti di febbre tifoide sul bacillo del tifo e sul bacterium coli. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **1895**.
- METALNIKOV, S.: L'infection microbienne et l'immunité chez la mite des abeilles. Paris: Masson & Cie. 1928.
- MORO: Über Angina punctata der Säuglinge. *Münch. med. Wschr.* **1919**, 275.
- MUCH, H.: Durch Leprabacille gesetzte Veränderungen beim Tiere. *Münch. med. Wschr.* **1912**, 849.
- NÈGRE, L. et A. BOUQUET: Essais de sérothérapie d'une affection mycosique chronique. Lymphangite épizootique des Solipèdes. *Ann. Inst. Pasteur* **33** (1919).

- NEILL, J. and W. L. FLEMING: Studies on ipersensitiveness to diptheria. *J. of exper. Med.* **49**, 33 (1929); *J. of Immun.* **17**, 419 (1929).
- NICOLLE, CHARLES: Recherches expérimentales sur la lèpre. *Ann. Inst. Pasteur* **1906**, 369.
— et L. BLAZOT: Reproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieurs. *C. r. Soc. Biol. Paris* **69** (1910).
— Essais de reproduction de la lèpre chez le chimpanzé et les singes inférieures. *C. r. Soc. Biol. Paris* **70** (1911).
- NICOLLE, M.: Études sur la morve expérimentale du cobaye. *Ann. Inst. Pasteur* **1906**.
— et R. CESARI: Sensibilités insolites et hypersensibilités. *Ann. Inst. Pasteur* **1923**.
- NOGUCHI, H.: Dementia paralytica und Syphilis. *Berl. klin. Wschr.* **1913**.
- NOLF, zitiert von ARTHUS in Kapitel XIII, XIV e XV seines oben angegebenen Werkes.
- OSTEN-SACKEN, H. B.: Osservazioni cliniche e ricerche batteriologiche sulla infezione focale. *Ann. di Clin. odontoiatr.* **1932**, 698.
- OTTO: Beiträge zur Anaphylaxie und Giftüberempfindlichkeitsfrage. *Z. Hyg.* **95** (1922).
- PANTON, P. N. and F. C. O. VALENTINE: Staphylococcal infection and reinfection. *Ref. Zbl. Hyg.* **21**, 265.
- PLANTUREUX, E.: Pouvoir infectant du virus rabique fixe d'Alger inoculé dans la chambre antérieure de l'oeil et le tissu conjonctif souscutané de divers animaux. *C. r. Soc., Biol. Paris* **94**, 247 (1926).
- PULIDO VALENTE: Sur l'étiologie et la pathogénie de la paralysie générale. *Arch. do Inst. bacter. Camara Pestana* **5** (1918).
- REDAELLI, P.: Studi sulla nocardiosi sperimentale, parte I e II. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **1928**, 75, 121.
- RODET, A.: Sur l'action antibactériode de certains sérums spécifiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **90**, 1262.
- ROEMER, zitiert von LLOY AYCOCK e J. KAGAN: Experimental immunisation in Poliomyelitis. *J. of Immun.* **14** (1917).
- ROVIDA, G. e E. SCHWARZ: Ricerche sperimentali sulla infezione carbonchiosa. *Sperimentale* **1927**, 569.
- SCALABRINO, R.: Sulle lesioni anatomiche delle capsule surrenali nelle manifestazioni di iperrecettività verso la brucella Bang. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **11**, 81—92 (1932).
- SCHITTENHELM, A. s. W. WEICHARDT.
- SCHLEMMER: Über Antikörper gegen Lipoide und Eiweißkörper im Typhusserum und die Ursache des NEISSER-WECHSBERG'schen Phänomens. *Arb. ksl. Gesdh. amt* **52** (1920).
- SCHWARZ, E.: Immunità locale e infezione difterica sperimentale. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **1929**.
- SCHWEINBURG, F. u. E. LÖFFLER: Zur Theorie der Lyssaimmunität. *Zbl. Bakter. Ref.* **105**, 48.
- SCOMAZZONI, T.: Considerazioni sulla patogenesi della cheratoderma blenorragica. *Riv. di Dermat.* **1931**, 716—723.
- SEGALE, M.: Comunicazione negli Atti della riunione per lo studio dell'influenza, p. 87. Milano: Stucchi e Ceretti 1919.
- SEGRE, R.: Comportamento dei bacilli della tubercolosi nella prima infezione e nella reinfezione. *Atti Soc. lombarda Sci. med. e biol.* **1929**, H. 1.
- SILBERSCHMIDT, W.: Experimentelles über Lepra. *Zbl. Bakter. Ref.* **44**, 119.
- SWIFT HOMER and R. H. BOATS: The question of sensitisation of joints with non-hémolytic streptococci. *J. of exper. Med.* **38** (1923).
- TACHAROW, zitiert von RAVENNA im Kapitel „Morva“ in LUSTIG, *Mallattie infettive dell'uomo e degli animali*, 2. Aufl., Vol. 1, p. 681.
- THIELE, I. H. EMBLETON DENNIS: Note préliminaire sur le pouvoir pathogène et la virulence des bactéries. *Arch. Méd. expér. et path. Anat.* **27** (1914).
- TOPLEY, C.: Experimental epidemiology. *Lancet* **6**, 13., 27. März 1926.
- TWORT, C. C. and T. CRAIG: The pathogenicity of John's bacillus compared with that of other acid-fast bacilli for some of the laboratory animals. *Zbl. Bakter. I*, **68** (1913).
- WEICHARDT, W.: Zur Kenntnis des Heufieber- und Eklampsieheilsérums. *Berl. klin.-ther. Wschr.* **1903**, Nr 1.
— Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1905.

- WEICHARDT, W.: Über das Heufieberserum und ähnliche Sera. *Biochem. Zbl.* **4** (1905). Ref. Sitzg. physik.-med. Soc. Erlangen, 5. Juni 1905.
- Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. *Münch. med. Wschr.* **1910**, Nr 34; **1911**, Nr 16; **1912**, Nr 2 u. Nr 20.
 - Über celluläre Anaphylaxie. *Dtsch. med. Wschr.* **1911**, Nr 19.
 - Die Auslösung von Überempfindlichkeitserscheinungen durch körpereigene Eiweißsubstanz und ihre klinische Bedeutung (P. HAUSSNER). *Münch. med. Wschr.* **1912**, Nr 26.
- WEIL, J. A.: Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose. *Pathologica (Genova)* **1932**, No 493, 759.
- ZIRONI, A.: Sull'attività biochimica dei batteri agglutinanti. *Rend. R. Accad. Lincei, V. s.* **26** (1917).
- Sul valore degli anticorpi batteriolitici nella guarigione delle malattie infettive. *Pediatrics* **1917**, H. 9.
 - Fenomeno paradossale e anafilassi nelle malattie infettive. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **1920**.
 - Fenomeno paradossale e reazione anafilattica nelle infezioni. *Reale Ist. lombarda Sci. e Lett.* **1920**.
 - Idiosincrasia e fenomeno paradossale. In „Anafilassi“ dell'Ist. sieroter. milan. **1923**.
 - Sulla natura della immunità. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **3** (1924).
 - Sulla natura dell'immunità: Sull'aumento specifico di recettività alle infezioni. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **4**, H. 1.
 - Sulla natura dell'immunità: Possibile iperrecettività specifica nei portatori di germi. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **7**, H. 2 (1928).
 - Sulla natura dell'immunità. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **8**, H. 8/9 (1929).
 - Sulla iperrecettività specifica alle infezioni. *Atti 3. Congr. nazi. di Microbiologia, Milano*, 19., 20., 21. April 1931 (presso l'Istituto Sieroterapico Milanese).
 - e G. CAPONE: Sulla etiologia dell'ittero infettivo castrense. *Sperimentale* **1918**.

Namenverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen weisen auf die Literaturverzeichnisse hin, die Zahlen in gewöhnlichem Druck auf die Anführungen im Text.

- Aalsmeer 408, **431**.
 Abderhalden, E. 272, 275, 276, 277, 279, 284, 285, **289**, 398, 400, 403, 406, 407, 472, 485, 489, 491, **530**.
 Abel 388, 486, 503, 504, 520, 522, 550, 607, **615**.
 — J. J. **530**.
 — R. 13, 24, **63**, 91, 92, **124**.
 Abelin 403, 413, 430, **431**, 494.
 — J. 493.
 Abraham 401.
 Abt 597.
 Ackermann 576.
 Adant, M. 92, **126**.
 Addison, Th. 412, 486, **530**.
 Adkinson, June 540, 541, **559**.
 Adler-Herzmark, J. 159, **259**.
 Admiradzibi, F. **615**.
 Advort **63**.
 Afremow 580.
 Agulhon, H. 476, 477.
 Aiello, L. 575, 610.
 Akamatsu 301.
 Albrecht, B. 115, **124**.
 Aldrich, T. B. 486, 503, 505, **530**, **531**, **534**.
 Aleska 18, 20, **63**.
 Alexa, E. 107, 108, **124**.
 Alexander 92, 124.
 Alexandratos 324.
 Alexandresku 112.
 Allen **375**, 391, 410, 417, 505, 512, 517, 518, 527.
 — E. **531**.
 — W. M. **531**, **532**.
 Allers, R. 489, **533**.
 Allodi, F. 176, 236, **259**.
 Althoff 222, **259**.
 Alvarez 82, 92, **124**.
 Alvensleben 244.
 Ambrogio, de 568.
 Amelung, W. 54, **63**.
 Amor, A. J. **259**.
 Amoß, H. **615**.
 Ancel, S. 345, **372**.
 Anderegg 365, **375**, 452.
 — L. T. 477.
 Anderson, A. F. **559**, **560**.
 — R. J. 12, 13, 26, **63**, **64**, **77**, 84, **126**, 444.
 Anderson, T. E. 321.
 Andrei, G. 608, **614**.
 Andvord 7.
 Annau, E. **531**.
 Anrep 414.
 Anselmino, K. I. 501, **531**.
 Anson, M. L. 347, **372**.
 Antonini, A. 200, **259**.
 Aoyama, K. 4, 11, **64**, 86, **124**.
 Apfelbach 355.
 Apfelstedt, W. 288, **289**.
 Apolo, E. 279, **295**.
 Appel, H. 279, **290**.
 Ardisson, A. **259**, **266**.
 Arima 4, 11, 86, **124**.
 — O. R. **64**.
 — R. **64**.
 Arloing 10, 15, 110.
 — Fernand **64**.
 — S. **64**.
 Arnaudi 407, **432**.
 Arnold **66**, 272, **289**.
 Arnstein 175, **259**.
 Aron 437, 496, **531**.
 Aronsohn, H. **124**.
 Aronson 12, 29, **64**, 83, 98, 112, **128**.
 — J. D. **124**.
 Arthus, M. 603, **614**.
 Arvay, v. **435**.
 Aschheim 429, 498, 499, 505, 507, 508, 525, **531**, **537**.
 Ascoli, A. 53, **64**.
 Asher 423, 424, **432**, 523, 530.
 Askanazy 180.
 Askenasy 56, **64**.
 Askew, F. A. 446, **478**.
 Atchia **372**.
 Aub 180, 400, **434**.
 Aubert, H. **293**.
 Aubry 302, 309, 312, 318.
 Auclair 314.
 Aujesky, A. 107, 109, **124**.
 Austin, P. R. 497, **533**.
 Avery 476.
 — O. T. **484**.
 — Th. **484**.
 Aves, C. M. 156, 157, **259**.
 Axen, A. 120, **124**.
 Azoulay 323.
 Azzurrini 606.
 Baader, E. W. **179**, 182, 183, 200, **259**.
 Babalian 324.
 Baboni 568.
 Babskij, E. 189, **259**.
 Bach 278, 285.
 — E. **289**.
 — Emmerich 289.
 — Ernst 289.
 Bacharach, A. L. 449, **478**, **481**.
 Bachler 50.
 Bachstrom 463.
 Bacmeister, A. 91, 119, **124**.
 Baensch 343.
 Baer 213.
 Baertlein **124**.
 Baginsky 80.
 Bail 5, **64**, 610.
 — O. 566.
 Baker 406.
 Balas, L. 112, **127**.
 Baldwin 4, 5, 6, 8, 9, 11, 24, 26, 52, **64**, **79**, 113.
 — E. R. **64**, **131**.
 — L. B. 550, **559**.
 Ballantyne 390.
 Ballin 24, **64**.
 Balls, A. K. 278, **289**, **296**.
 Balyeat, R. M. 542, 543, 550, **559**.
 Balzer 299, 306, 308.
 Bamesreiter, O. 188, 194, **259**.
 Bandelier und Roepke **589**.
 Bandi 606.
 Bang 44, 45.
 Banik, E. 159, **259**.
 Banting, F. G. 520, 523, **531**, **532**.
 Barannikow, J. 91, 93, **124**.
 Barber 22.
 Barcroft, J. 230, **259**, 348, **372**.
 Bardet 302, 307.
 Barger, G. 492, **534**.
 Barkhausen 330.
 Barnes 478.
 — H. 460.
 Barrenscheen, H. K. 279, **289**.
 Barron, E. S. G. **294**.
 Bartel, J. 4, 11, **64**, **65**.
 Barthauer **65**.

- Barthauer (Halberstadt) 61.
 Barthel 4.
 Barthélemy 324.
 Barthlein 100, 101.
 Basch, E. 286, 289, 294.
 Bass 106, 124.
 Bassett, R. B. 535.
 Bastai, P. 596, 614.
 Bataillon 98, 124, 125.
 Batelli, E. 490, 536.
 Batta, G. 240, 265.
 Bauer 304, 622.
 — E. E. 507, 531.
 Baum, E. 115, 125.
 Baumann 495.
 — E. 274, 284, 289, 531.
 Baumgärtel, T. 83, 84, 85, 125.
 Baumgarten, P. 65.
 — v. 2, 5, 10, 15, 16, 21.
 Bayer 342.
 Bayert 410.
 Bayne-Jones, S. 92, 125.
 Bayon, H. 97, 125.
 Beardslly 91, 94.
 Bearn, F. A. 286, 289.
 Beaven, P. W. 92, 115, 125.
 Beck 92, 125.
 — G. 208, 259.
 Becker 378, 381, 418.
 Beerman 303.
 Begbie, R. S. 101, 125.
 Beger 247, 314.
 Behr, A. 253, 259.
 Behre, I. A. 289.
 Behring, E. v. 2, 4, 6, 10, 12, 15, 16, 17, 25, 31, 45, 65, 566, 597, 598.
 Beintker, E. 168, 182, 259.
 Beitzke 91, 93, 119.
 Beizke 25.
 Belfanti 407, 432.
 — S. 566, 614.
 Belgodere 313, 314.
 Beller, K. 20, 65.
 Bellini 308.
 Benda 182, 260.
 Bender 82, 83, 92, 117, 125, 169, 242, 260.
 — M. 125.
 — W. 125.
 Benech 306.
 Benedictowa, E. J. 178, 264.
 Benedikt, S. R. 273, 289.
 Beneschowsky, H. 279, 289.
 Benetato 427, 434.
 Benjamin 432.
 Berg, R. 437.
 Bergaret 311.
 Berge, R. 90, 133.
 Berger 363.
 — Erwin 18, 24, 65.
 — H. 259.
 — L. B. 270, 375.
 Bergey 100, 125.
 Bergmann, E. 520, 531.
 Bergmann, G. v. 284, 289.
 Bergmann, L. 290.
 Bernard 313.
 — Cl. 562.
 — R. 317.
 Bernauer, F. 236, 260.
 Bersin, Th. 289.
 Bertani, M. 91, 101, 125.
 Bertillon 567.
 Bertram, F. 163, 260.
 Besançon 5, 65.
 Besche, A. de 559.
 Besnik, J. B. 264.
 Besredka 573, 581, 601.
 Bessau, G. 23, 24, 25, 29, 52, 65.
 Best, C. H. 520, 523, 531, 532.
 Betegh, L. von 102, 125.
 Betke, H. 231, 260.
 Bettmann (Leipzig) 61.
 — E. 287, 289.
 — Ernst 65.
 Beyer, A. 159, 182, 195, 203, 210, 235, 247, 252, 260.
 Bezançon, F. 567, 614.
 Beznak 404, 406.
 Bianchi, Luigi 120, 125.
 Bickel 318, 410.
 Biedl, A. 390, 407, 491, 531.
 Bieling, R. 5, 7, 65, 113, 125.
 Bienstock, B. 86, 87, 88, 92, 95, 125.
 Bierbaum 13, 77.
 Bierich 402.
 Bierry 404, 405, 428.
 Bills, C. E. 478.
 — C. F. 450.
 Binet, Léon 273, 278, 279, 280, 289, 290.
 Bingel 115, 137.
 Bingold, K. 125.
 Biondi, C. 177, 260.
 Birch, Th. W. 466, 478.
 Bird 84.
 — Orson D. 126.
 Birger, O. 131.
 Biro Istvan 304.
 Birt 92.
 Bisceglie, V. 65.
 Bishop 417.
 Bitter, H. 92, 95, 125.
 Bittmann 75.
 Black 378, 379, 381.
 Blair 426, 433.
 Blaisdell, R. E. 550.
 Blaizot, L. 564, 586, 616.
 Blamontier 317.
 Blanc s. Le Blanc.
 Blanchetière, A. 273, 278, 279, 289, 290.
 Blanquis 301.
 Blass 309.
 Bloch, B. 552, 555, 559.
 Block 412.
 Bloomfield, J. J. 359, 363, 368, 372.
 Blotevogel, W. 507, 532.
 Blümner 341.
 Blum, L. 290.
 Blumenthal 11, 13, 15, 74.
 Boas, M. A. 477, 478.
 Boats, R. H. 616.
 Bocage, A. 177, 262.
 Bochalli 54, 66.
 Bodansky 433.
 Bodart 92, 96, 103, 119, 120.
 Boeckel, van 121, 134.
 Boecker, E. 24, 25, 66.
 Boedicker, W. 168, 260.
 Böhm, J. 83, 125.
 Böhme, W. 15, 18, 19, 21, 23, 66.
 Boetz 4.
 Boez 22, 66.
 Bogacka-Guttentag 86, 88, 104, 129.
 Bogdanski 426.
 Bogen, E. 243, 260.
 Bohart, R. M. 24, 66.
 Bomskov 434.
 Bongert 16, 66.
 Bontwell, P. W. 483.
 Bontz 172, 260.
 Boquet, A. 24, 66, 67, 75, 90, 112, 121, 125, 567, 573, 596, 614.
 Borchartd 406.
 — H. 279, 294.
 Bordet, Jules 25, 66.
 Bordoni 97, 125.
 Boret, H. 559.
 Borinski, P. 171, 177, 260.
 Borrel 4, 7, 22, 66, 568.
 Bosenbloom, J. 533.
 Bouin 518.
 Bouquet, A. 615.
 Bourdillon 379, 381.
 — R. B. 446, 450, 478.
 Bourquin, A. 458, 459, 478.
 Bowmann 308.
 Boyd 337, 372.
 Boyer 297.
 Braatz 8.
 Bracewell, M. F. 467, 478.
 Brachmann, D. S. 66.
 Brack 163, 260.
 Bralez 305.
 Brambell 508.
 Branch, Arnold 24, 25, 28, 66, 76.
 Brand 427, 432.
 Brandes (Bischofsgrün) 61, 62.
 Brandt, A. 204, 260.
 Branion 427.
 Brauchli, E. 448, 480.
 Brauer, L. 115, 125.
 Braun, H. 93, 100, 101, 105, 106, 124, 125, 126.
 Bray 365, 374.
 — G. W. 542, 559.
 Bréando 405.
 Bregha 341.

- Bregius 186.
 Brem, W. V. 91, 93, 94, 119, 126.
 Breton 92, 126.
 Breton 29, 67.
 Breuer, L. 288, 290.
 Brieger 597.
 Brimont 319, 320.
 Brockmann, H. 441, 442, 443, 444, 453, 478, 481.
 Brocq 324.
 Brokman 578.
 Brokmann 583, 596.
 Broll, R. 13, 43, 66.
 Bronn 238.
 Brooks, M. M. 170, 231, 260.
 Brown 551.
 — C. E. 174, 260.
 — G. G. 341, 372.
 — L. 21, 22, 66.
 — de 315.
 — -Séquard 515, 531.
 Browne, J. S. L. 510, 532.
 Browning, Ethel 398, 400, 405, 408, 409, 412, 414, 431, 477.
 Bruce 381.
 — H. M. 478.
 Brudnicki, E. 6, 66.
 Brüllowa, L. P. 187, 189, 260, 264.
 Brüning, A. 172, 209, 260.
 Brunner, M. 544, 545, 549, 550.
 — W. 559.
 Brunzema 73.
 Bruschettni, A. 66.
 Brussilowskaja, A. S. 260.
 Bruyant, L. 22, 66.
 Bruynoghe, R. 92, 126.
 Buchner 600.
 Büchting 337, 374.
 Bührmann, Ilse 93, 105, 126.
 Bürgi 441, 478.
 — E. 290.
 Büscher, H. 163, 164, 165, 173, 219, 250, 254, 260.
 Büttner, H. 91, 101, 105, 122, 126.
 Buffa 271, 290.
 Bugeard 304.
 Bugge 91, 96, 126.
 Buining 640.
 Buisson 7, 66.
 Bulliard, H. 281, 291.
 Bumm, E. 279, 290.
 Bundesen 361.
 Bunge, R. 83, 88, 116, 126.
 Burchard 448.
 Burchardt 491, 508.
 Buresch, H. 168, 260.
 Burger, E. P. 534.
 Burkardt, A. J. 287, 290.
 Burn, C. G. 598, 614.
 Burnet 7, 8, 66, 75.
 Burnham, M. P. 119, 126.
 Burnier 324.
 Burr 410, 429, 452.
 — G. O. 479.
 Burrel 337, 363, 372.
 Burville-Holmes 91, 94, 126, 127.
 Buschke, A. 288, 290.
 Buschmann, Herbert 27, 66.
 Bushnell 7, 66.
 Bussel 583, 614.
 Butenandt 429, 432, 485, 505, 506, 507, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 529, 530, 531, 532.
 Butler, Ch. 26, 78.
 Buzen, M. P. 286, 290.
 Cahan 423.
 Callow, R. K. 478.
 Calmette, A. 4, 6, 7, 11, 12, 15, 18, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 45, 46, 53, 66, 67, 99, 114, 126, 566, 599, 605, 614.
 Camb 354, 375.
 Cambden, M. R. 444, 478.
 Cambier, R. 359, 360, 372.
 Campanacci, D. 279, 285, 290.
 Campbell 398.
 — L. K. 84, 132.
 — W. 283, 291.
 Cannon, W. B. 488, 533.
 Cantù 401.
 Capaldi 91.
 Capone, G. 572, 617.
 Capuani, G. F. 85, 118, 126, 601, 614.
 Carcassonne 418.
 Carduck 342.
 Carlsson 391.
 Carman 429.
 Carminati, V. 608, 614.
 Carnevali 91, 126.
 Carpano, M. 587, 614.
 Carr, F. H. 443, 478.
 Carranza, M. A. 83, 85, 135.
 Carrasquilla 573.
 Carrel 414.
 Carrieu, M. F. 210, 260.
 Carteau 324.
 Carter, C. W. 461, 478.
 Case 91, 94.
 Casoni 549.
 Caspar, G. 598.
 Castel, du 423.
 Castellino, N. 210, 260.
 Castle 414, 435.
 Cattaneo 406.
 Catzap, M. 75.
 Cella, F. A. della 5, 67.
 Čepulič, W. 111, 112, 126.
 Cesari, R. 616.
 Cesaris-Demel 596, 613, 614.
 Chabaud, I. 115, 126.
 Chabre, P. 444, 478.
 Chambers 303.
 Chantemesse 581.
 Chase 372.
 Chargauff, E. 13, 26, 64, 67, 84, 126.
 Charón 119, 136.
 Charrin 572, 614.
 Charron, M. E. 126.
 Chase 337.
 Chat, E. 280.
 Chatton, E. A. 290.
 Chauffard 598.
 Chen, K. K. 486, 532.
 Chenot 8, 77.
 Cherwin, C. P. 284, 290.
 Chevalier 317.
 — A. 444, 478.
 Chick 402, 411, 455, 457, 461.
 — H. 450, 478.
 Chidester 417.
 Chini 576.
 Chistoni, A. 231, 260.
 Chlopin 158, 260.
 Chorine, N. 97, 133.
 Chornyak 268.
 Choukevitch, J. 575, 614.
 Christeller 421, 432.
 Christiansen 310.
 Christophe, J. 177, 262.
 Churchman, J. W. 92, 138.
 Ciampolini, E. 363, 364, 365, 372.
 Cilleuls, J. des 259, 263.
 Clark, E. P. 496, 532.
 Clarke 546, 558.
 Clauberg, C. 518, 532.
 Claussen 172, 261.
 Clawson, B. J. 578, 614.
 Clayton 429.
 Clegg, Moses T. 97, 112, 126.
 Clemens 361, 372.
 Clément, de 305.
 Clifford, A. B. 94, 126.
 Cloos 501.
 Closs, K. 532.
 Coca, A. F. 546, 547, 548, 551, 557, 559.
 Coghill, R. D. 84, 126.
 Cohen, A. 283, 290.
 — Tervaert, D. G. 356, 372.
 Cohn 53, 288.
 — A. 67.
 — B. 290.
 Collazo, J. A. 285, 290, 407, 410, 412, 432.
 Collier, W. A. 53, 67.
 Collip, I. B. 425, 495, 496, 509, 510, 523, 531, 532, 536.
 Collison, D. L. 441, 478.
 Collo, P. G., dal 107, 127, 135.
 Comel 427, 432.
 Comessati, G. 489, 532.
 Conklin, R. E. 452, 482.
 Connolly, J. I. 358, 359, 372.
 Constantini, X. P. 567, 590.

- Contardi 407, **432**.
 Cook, I. W. 508, 514, **532**.
 Cooke 540, **541**, 542, 543, 546,
 547, **559**.
 — J. 578, **614**.
 — R. A. **559**, **560**.
 Cooper, E. A. 455, **478**.
 Copping, A. M. 461, **478**.
 Coppo 427, **432**.
 Cordiviola 324.
 Corner, G. W. 518, **531**, **532**.
 Cornet, G. **126**.
 Corpaci, A. 574, 604, **614**.
 Cosack 402, **432**.
 Cosmolosco, I. **293**.
 Cotte 418.
 Couch **560**.
 Coulaud 24.
 Coulon, de 4. **22**, **66**.
 Courmont 5, **67**, 110.
 — P. 580, 581, **614**.
 Coventry 549, **559**.
 Coward 429, 430.
 — K. H. 444, 450, 454, 463,
 478.
 Cowie, D. Murray 91, **126**.
 Cowley 299, 301, 302, 306, 314.
 Craig, T. 90, **137**, 565, **616**.
 Cramer 387, 411, 414, 417, 470.
 Crane, M. B. **478**.
 Cranston-Low, R. 555, **559**.
 Credé (Dresden) 61.
 Creighton **127**.
 Creischer, L. 54, **67**.
 Cremer, W. 275, **290**.
 Crespi Gherzi, R. A. 283, **290**.
 Créteur, L. 18, **67**.
 Crittenden, P. J. 167, **261**, 356,
372.
 Cronquist, C. **559**.
 Crowell 404.
 Crusius 5.
 Csik 404, **432**.
 Cuboni 407, **432**.
 — E. 572, 599, **614**.
 Cuénot 586.
 Cuff, F. R. 25, **66**.
 Cummings, M. J. 452, **478**.
 Curie, Donald H. 112, **126**.
 Curschmann 609.
 Cushing 394.
 Cushney 490.
 Cushny, A. R. 597, **614**.
 Czaplewski 5, 83, 86, 92, 97,
 101, **126**.

Dahmen 304.
 Dahms, O. A. 92, **127**.
 Dakin, H. D. 486, **532**.
 Dalché 306, 308, 311.
 Dale, H. H. 504, 553, **559**.
 Dammann 16, **67**.
 Damon, Samuel Reed 84, **127**,
 477, **478**.
 Dane, E. 446, **484**.

 Daniel, I. **290**.
 — J. 286.
 Daranyi, J. v. 53, **67**.
 Daremberg 8, 12, **67**, 566, **614**.
 Darzine, E. 84, **127**.
 Dassel, v. 169, **261**.
 Daumic 308.
 Dautrebande. L. 193, 220, **261**.
 David 155, **261**.
 Davidsohn, H. **479**.
 Davidson 476.
 Davis, C. D. 476, **479**.
 Dawidowa, W. E. 167, **261**.
 Dawson, W. I. **375**.
 Day, A. A. 106, **130**.
 Debre, R. **559**.
 Deckert, W. 175, 198, 231,
 252, **261**, **268**, 352, **372**.
 Defalle 110.
 Define 307.
 Deich, Br. 19, 48, 49, **67**.
 Deilmann, O. 111, 112, **127**.
 Delanoe, P. 576, 581, **614**.
 Delf, E. M. 463, **479**.
 Delore, P. 283, **290**.
 Delrue 304.
 Démelin 309, 311, 313, 318.
 Demole, V. 407, **432**, 441, **479**.
 Denigès, G. 489, **532**.
 Denis, W. 488, **533**.
 Dennis **616**.
 Depuis 321.
 Derriek, C. L. 578.
 Descos 110.
 Deselaers 302.
 Deseniss, Percy 83, **127**.
 Dessy, G. 568, 569, **584**, 595,
 599, **614**.
 Destrée 567.
 Detre-Deutsch, L. 5, **67**.
 Deusch, Gustav **67**.
 Deutsch 54.
 Deutz 343.
 Deycke 4, 7, 12, 13, **67**.
 Dibbelt 10, 16, **65**.
 Dibern, H. 162, **261**.
 Dick, H. 464, **479**.
 Didry 306.
 Dienes, L. 112, **127**.
 Dietrich 92, **127**, 195, **261**.
 — K. R. **261**.
 Dieudonné 11, 91, 99, **127**.
 Dimitrowski 395.
 Dingemans, E. 505, 522, **532**.
 Dirscherl, W. 520, 521, 523,
532, **533**.
 Ditmar 218, **261**.
 Dixon, M. 275, 276, **290**, **292**.
 Doan, C. 13, **77**.
 Dochez 578, 596, **614**.
 Dodds, E. C. 425, 508, 514,
532.
 Doepp, W. 253, **261**.
 Doerr, R. 25, **67**, 538, 554, **559**,
 598.
 Dohrn, M. 507, **532**, **537**.

 Doisy, E. A. 505, 509, 512,
 515, 523, 527, **531**, **532**,
535, **536**.
 Dold, H. 8, 9, 10, 13, 16, 24,
 25, 29, **65**, **67**, 91, **136**.
 Donath 376, **381**, 411, 477.
 Donna, di 4, 12, **68**.
 Donnally, H. H. 546, 549, **559**.
 Dooley 553, **559**.
 Dorn, Erwin 54, **68**.
 Dorp, J. van 334, **372**.
 Dostal, H. 84, 86, **127**.
 Douglas 398, 399, 403, 404,
 410.
 — C. G. 347, **372**.
 — S. R. 89, **127**.
 Dräger 172, **261**.
 Drennan 391.
 Drew 387, 411, 414, 417.
 Dreyer 12, **68**.
 Drinker 169, 174, 231.
 — C. K. **266**.
 — P. H. **261**.
 Drissen, E. M. 275, **296**.
 Drouin 301, 307.
 Drummond, J. C. 403, 404,
 406, 408, 410, 414, 428,
 439, 443, **483**.
 Dubard 97, 98, **124**.
 Dubin 480.
 Ducrey 309, 322, 323.
 Dudding, J. S. 167, **261**.
 Dudley 594, 595, 596, **614**.
 — H. W. 503, 504, 523, **532**.
 — S. F. **261**.
 Dufourt, A. 580, 581, 614.
 Duhot 317.
 Dulzetto 406.
 Dunajewsky, M. J. 177, **261**.
 Durrans, Thos. H. 207, **248**,
261.
 Dutcher 410.
 Duval, Ch. W. 90, 97, 112, **127**.
 Dworski 5, **79**.
 Dyckerhoff, H. **291**.
 Dyer, H. A. **296**.
 Dyke, H. B. van 500, **532**.

 Eadie 472.
 Eagles, B. A. 272, 274, **292**.
 Ebeling 414.
 Eber, A. 17, 18, 43, 44, 45,
 48, **68**.
 Eberson, F. 469, **479**.
 Eddy, W. H. 460, **479**.
 Edelman 40, 48, **68**.
 Edelstein 400.
 Edwards 395.
 Egdahl, A. 354, **372**.
 Eggleton, P. 463, **478**.
 Ehlers 302, 323.
 Ehrlich 8, 299, 497, 597.
 — P. **83**, **127**.
 — und Hata 319.
 Ehrmann, R. 489, **532**.

- Eibeler, H. 291.
 Eichbaum, F. 82, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 104, 118, 120, 127.
 Eichel, H. 521, 523, 532, 533.
 Eilmann, H. J. 167, 267.
 Einaudi 54.
 Eisler, B. 449, 483.
 Eldridge 375.
 Elfer 70.
 Eliava, S. 580, 615.
 Elliot, K. A. D. 275, 276.
 Elliott, K. A. C. 276, 292.
 Ellenberger 40.
 Ellinger, P. 457, 459, 479.
 Elphik, G. K. 467, 481.
 Elvehjem, C. A. 275.
 Embleton 562, 600, 604, 616.
 Emery 317.
 Emmet, A. D. 417, 454, 459, 479.
 Ender, F. 84, 127.
 Engdahl 47, 48, 50, 68.
 Engel 507.
 Engel, H. 170, 261.
 Engelhardt, W. E. 182, 187, 188, 189, 194, 196, 261.
 Engländer, A. 287, 290.
 Ercoli 407, 432.
 Erdheim 416, 419, 422, 423, 425, 432.
 Eriksson 548.
 Ertel 497, 498, 533.
 Escher 317.
 Eulenberg, M. 141, 142.
 Euler, H. v. 397, 413, 422, 439, 441, 442, 452, 454, 470, 472, 474, 479.
 — U. S. v. 491, 532.
 Evans 410, 417, 428, 429, 430, 432, 454, 456, 472, 496, 497, 500, 505, 533.
 — H. M. 479, 533.
 Evers 315, 325, 452, 453.
 — A. 147, 261.
 Everse, I. W. R. 450, 479.
 Ewins, A. J. 489, 533.
 Ext, W. 253, 261.
 Eyer, H. 520, 521, 522, 533, 534.
 Eyre 575.
 Faber, H. K. 576, 577, 614.
 Fabre 408.
 — R. 276, 285, 290, 294.
 Fäustle, H. 56, 68.
 Fairhill 180.
 Falchetti, E. 53, 68.
 Falta, W. 392, 412, 431.
 Farmer, C. J. 167, 261, 356, 372.
 Faure, W. 507, 532.
 Fechter, H. 117, 127.
 Fedders, G. 68.
 Fedoroff 24, 74.
 Feistmantel 5, 68.
 Feldmann, F. 108, 129.
 Fellenberg 417, 432.
 Fellner 505.
 Fels 428, 434, 518.
 Fenner, G. 240, 261.
 Fernbach 468.
 — H. 24, 68.
 Ferran 91, 92.
 Feustle 48.
 Fevold, H. L. 498, 517, 518, 519, 533.
 Ficker, M. 83, 127.
 Fieldner, A. C. 338, 339, 361, 373.
 Fiesinger 598.
 Fildes, P. 476, 479.
 Findlay, D. M. 399, 403, 404, 405, 406, 412, 414, 428, 523, 535.
 Fingerhut, L. 536.
 Fink, M. 288, 290.
 Finlay, H. 598.
 Finn, J. L. 174, 261.
 Finzi, G. 6, 68, 568, 598.
 Fischel 432.
 Fischer 89, 237, 497, 498.
 — Franz 238, 261.
 — F. G. 533.
 — H. 127.
 Fischl 592.
 — D. F. 25, 68.
 — F. 615.
 Fischmann 381.
 — C. 478.
 Fisher, Earl K. 275, 291.
 Flack, M. 469, 479.
 Flächen, F. Z. 486, 533.
 Fleischhauer 48.
 Fleisher, M. S. 556, 559.
 Fleming, William L. 583, 615.
 Flemming, R. 285, 291.
 Fleury 220.
 Flexner, L. B. 275, 294.
 — S. 584, 585, 615.
 Flood 547, 557, 559.
 Florentin, D. 359, 373.
 Flurin, H. 284, 291.
 Flury, F. 142, 149, 152, 154, 157, 164, 173, 178, 198, 254, 262, 339, 345, 350, 373.
 Foà, C. 606.
 Földes, E. 291.
 Folin, O. 488, 489, 497, 533.
 Folli 92, 127.
 Fontes, A. 4, 21, 68, 83, 127.
 Forbes, N. S. 355, 373.
 Foresti, B. 231, 260.
 Forster 439.
 Forsythii, Charles E. P. 119, 127.
 Foster, G. L. 493, 534.
 Foudard 405.
 Fourcade 303, 318.
 Fournau 304, 310, 312, 321, 328.
 Fournier, L. 297, 300, 302, 303, 304, 305, 313, 316, 317, 318, 321, 322, 323, 325.
 Fraenkel 95, 489.
 — A. 92, 116, 127.
 — C. 88, 92, 103, 127.
 Fränkel, S. 533.
 Fränkel-Gabbet, B. 83.
 Frank, B. T. 533.
 Fraser, John 21, 68.
 Frazer 239, 365, 374.
 Frederick, R. C. 261.
 Freedman 469.
 Freedmann, L. 479, 480.
 Frei, W. 86, 127, 268, 555, 559.
 Freisburger, H. 283, 293.
 Freise, F. W. 182, 183, 262.
 Fretwurst, F. 163, 260.
 Freudenberg 400, 408, 520, 521, 522, 523.
 — K. 533, 534.
 Freudenthal 324.
 — P. 479.
 Freund, H. 157, 262.
 — J. 24, 25, 26, 28, 29, 73, 84, 127, 534, 548, 559.
 Frevert, H. W. 364, 374.
 Frey, C. A. 91, 93, 101, 103, 104, 118, 123, 127.
 Freymuth 108, 128.
 Fricke 57.
 Fridenson 533.
 Fridericia, L. S. 477, 479.
 Friedberger 600, 602, 607.
 Friedlaender 287, 290.
 — A. A. 235, 262.
 Friedleben 394.
 Friedmann 11, 15, 18, 24, 31, 46, 98, 103, 114, 115, 136, 486.
 — E. 291, 533.
 — Fr. Fr. 98, 99, 128.
 — H. B. 535.
 Friend, H. 489, 533.
 Fritzsche 110.
 Froboese, N. 360, 373, 374.
 Fühner 503.
 — H. 162, 262.
 Fülleborn 549.
 — F. 559.
 — J. 559.
 Fünfstück 57.
 Fürth, Joseph 114, 128.
 — O. v. 485, 486, 488, 489, 490, 533.
 Fugazza, E. 575, 604, 606, 610.
 Fujimaki 417.
 Fujita, A. 346, 373.
 Fulmer, E. I. 452, 482.
 Fulton, W. B. 352, 355, 356, 375.

- Funk 387, 398, 399, 404, 406, 410, 470, 472, 474, 515, 516, 517.
 — C. 279, **293**, 431, 437, 438, 445, 454, 457, 461, 468, 469, 477, **479**, 480, **533**.
 Furth, I. 110, 111, 112, **128**.
 Furter, M. **483**.
 Futer, D. S. **264**.
- Gabbe, E. 277, 278, 285, **291**.
 Gadaskin, J. D. **269**.
 Gärtner 419.
 Gaffikin, M. Montgoniery **481**.
 Gaggermeier, G. 20, **65**.
 Gaiski 397.
 Gaka, M. **68**.
 Galavielle 107, 108, **135**.
 Galea 53.
 Gallagher, T. F. 515, 516, **533**, 558.
 Gallamaerts 567.
 Gallet, T. 283, **291**.
 Galliot 308.
 Galli-Valero, B. 91, **128**.
 Gamaleia 13.
 Garcia 598.
 Garcin, R. 177, **262**.
 Gardner 5, 6, 11, 52, **64**.
 Gasis, D. 83, **128**.
 Gaté 317.
 Gates, I. **375**.
 Gaudefroy **533**.
 Gauger 363, **372**.
 Gautier, A. 241, 253, **262**, 359, **373**.
 Gawrilow, A. A. 195, **262**.
 Gehrke, M. 516, **536**.
 Geidel, W. 272, **289**.
 Geiling, E. M. K. 520, **530**, **534**.
 Gelfan, S. **262**.
 Gelmann 189, **261**.
 Gemelli 394.
 Gengou 111.
 Genkin 161, 234.
 — A. **262**.
 — S. **266**.
 Geoffroy 223.
 Gérard 308.
 Gerbasi, M. 582, **615**.
 Gerbis, H. 159, 182, 195, 203, 210, 233, 235, 247, 252, **260**, **262**.
 Gerhardt, O. 221, **262**.
 Gerlach 555, 556.
 — F. 11, 18, 24, **68**.
 Gersholowitz, W. 283, **291**.
 Gerwe, E. G. 276, **291**.
 Ghosh, J. C. 275, **291**.
 Giemsa 320, 512.
 Gierhake, E. 500, **536**.
 Giesecke, L. 413, 416, **434**.
 Giesen, I. A. van 88, **128**.
 Gildemeister, E. 86, 100, 101, **128**.
 Gillert, E. **126**.
 Gilliland, S. H. 10, 15, 17, **76**.
 Girard 304, 305, 308, 309, 310, 312, 321, 322, 328.
 — A. 510, 511, **533**.
 Giroud, A. 273, 274, 281, **291**.
 Gley 495.
 Glimm, E. 507, **534**.
 Glöckner, E. 47, 48, 51, 55, **68**.
 Görlacher, H. 238, **262**.
 Gola 271, 280, **291**.
 Goldberger 384, 402, 411, 438, 454.
 — J. 480.
 Goldschmidt, R. 73, 105, 106, **126**.
 Goldstein, E. 153, **262**, **269**.
 Goldwater, K. B. 277, **291**.
 Golgi 580.
 Gordon 469.
 — J. 476.
 — M. H. **480**, **482**.
 Gordonoff 303.
 Gori, P. 608, **615**.
 Gottlieb 489.
 Gottstein, A. 83, 86, 87, 88, 92, 95, **128**.
 Goupil 12, **75**.
 Gräfe, S. **260**.
 Graeve 306.
 Graf, O. 148, **262**.
 Graham, D. A. L. 355, **374**.
 Grahl, de 344.
 Grancher 10, 13, **68**, 565, **615**.
 Grass 117.
 Grassberger 109, **128**.
 Grasset, E. 12, **68**.
 Grassmann, W. 272, 280, **291**.
 Grazzini 324.
 Greco 301.
 Green 303.
 Greene, H. 235, **262**.
 Greeson, C. E. 197, **269**.
 Gréhant 345, **373**.
 Greiner, Iren 583, **615**.
 Grenet 301.
 Grethe, G. 83, **128**.
 Grethmann 12, **79**.
 Grevenmeyer, M. 157, **262**.
 Grevenstuk **530**.
 Griffin, S. W. 157, **262**.
 Griffith, St. 4, **68**.
 Grimm, M. **128**.
 Grimme 302.
 Gromelski, A. 109, **137**, 606.
 Gronchi 398, 400.
 Gross 5, 10, **72**, 318, 403, 404, 405, 406, 417, **432**.
 — E. 144, **262**, **374**.
 Grosse **262**.
 Grote, I. W. **534**.
 Grove, E. F. 547, 548, 557, **559**, **560**.
 Gruber, M. 348, **373**.
 Gruehl 557, **560**.
 Grueter 417, **432**.
 Grüssner, A. 468, **483**.
 Gruhrit 301, 307, 312.
 Grumach, Lene 309.
 Grundmann, H. **560**.
 Gudernatsch, J. F. 388, 403, 494, **534**.
 Gudjonsson, S. V. 444, **479**, **480**.
 Guedel, A. E. 216, 217, **264**, **265**.
 Gueffroy, W. 248, **269**.
 Guelpa 396.
 Günther 83, 85.
 Guénot 297, 300, 303, 304, 313, 316, 317, 318, 321, 322, 323.
 Guérin 4, 12, 13, 15, 18, 23, 24, 31, 45, 46, **67**.
 Guerin, C. 566, 596, **614**.
 Guerrini 395.
 Guggenheim 54, **68**, 503.
 — M. **530**.
 Guha 411, 414, **432**.
 — B. C. 454, 456, 461, **480**.
 Guillery 13, **69**.
 Guivoy 324.
 Guldberg 346.
 Gulland, I. M. **534**.
 Gumpert, M. 288, **291**.
 Gurin, S. 456, 460, **479**, **484**.
 Gutfeld, v. 29, 120.
 Guth 54.
 Gutmann, M. I. 92, **128**.
 Gutstein, M. 83, **128**.
 Guttentag s. u. Bogacka.
 Guyon, R. F. 568.
 György 400, 408, 427, **548**, **559**.
 — P. 455, 457, 458, 459, 462, 474, **477**, **480**, **481**.
 Hadden 303.
 Haendel, L. 112, **128**.
 Häußler, E. P. 448, **480**.
 Hagan, W. 91, 93, 101, 103, 104, 118, 123, **127**.
 Hagebusch **559**.
 Hagemann, O. 16, 55, **69**.
 Hager 120.
 Haggard 177. s. a. u. Henderson.
 — Howard W. 142, 345, **373**.
 Haggemiller, C. 223, 224, **262**.
 Hahn, F. V. v. 466, 467, **480**.
 — M. 24, **69**, 359, 360, 364, 368, 370, **373**.
 Haldane 345, 347, 348, 351, 355.
 — J. B. S. 346, 347, **372**, **373**.
 — J. S. 347, **372**, **373**.

- Hamburger (Graz) 61.
— F. 5, 6, 7, **69**.
Hames, E. E. 230, **262**.
Hamilton, A. 194, **262**, 365, **373**.
Hammar 394.
Hammett, F. S. 280, 281, **291**, **294**.
Hampe **259**, **263**.
Handovsky, H. 278, 279, **291**.
Hansen, A. 90.
Hanzlik 306, 318.
Happich, C. 91, **128**.
Harasawa 97, **138**.
Haring, C. M. 18, **69**.
Harington 492, 493, 494.
— C. R. **375**, **534**.
Harreveld **432**.
Harris 398, 427, 518.
— L. J. 466, 467, **478**, **480**.
— W. H. 97, 110, 111, 112, **127**, **128**.
Harrison **560**.
— D. C. 275, **292**.
Harrow, B. **480**.
— F. 516, **533**.
Hartl, R. 11, **64**.
Hartley, P. 553, **559**.
Hartridge, H. 351, **373**.
Hartung, W. H. 486, **534**.
Harvey 92, 120, **128**, 252, **263**.
Harvier 585.
Hase, A. 251, **263**.
Haslewood, G. A. D. **535**.
Hata 319.
Hauduroy, Paul 579, **585**, **615**.
Haumann 586.
Haupt, H. 8, 55, **69**.
Hauptmann, Emil 47, 48, 50, **57**, **69**.
Hausmann, M. **292**.
Havers 287, **292**.
Hawthorn 4, 11, **69**.
Hayes, F. W. 18, **69**.
Hazen 75.
Hear, R. D. 460, **480**.
Hebel (Crimmitschau) 61.
Heelsbergen, van 53, **69**.
Heffter, A. 271, 272, 274, 285, **286**, **292**.
Hegler, C. 10, **65**, 164, 173, **263**.
Heidrich 428, **434**.
Heilbron, I. M. 444, 445, **480**, **482**.
Heim, L. 102, 121, **128**.
Heimbeck, J. 25, 27, **69**.
Heinemann 7, **69**.
— O. **292**.
Heinrich **69**.
Heise, F. H. 21, 22, **66**.
Heitzmann, O. 188, 194, **263**.
Hele, Th. S. 284, **292**.
Helion, L. 177, **262**.
Heller 452.
Heller, V. G. 449, **480**, **482**.
Hellström, H. 439, **479**.
Henderson 353.
— J. M. **128**.
— V. E. 177, 191, 192, **263**.
— Yandell 142.
— Y. u. H. W. Haggard 345, 347, 348, 349, 350, 355, 356, 358, 359, 362, 363, 367, **373**.
Hendrick, E. G. 454, **483**.
Henggeler, A. 204, **263**.
Henle, J. 486, 489, **534**.
Hennepe, Izn. B. I. C. te 10, 16, **69**.
Henry 4, 468.
Hepple, R. A. 360, 364, **373**.
Herbert, A. 102, **128**.
— W. 244, **263**.
d'Herelle 580, **615**.
Héricourt 10, 12, **69**.
Herr 91, 93, 102, 103, **128**.
Herry 576, 577, **615**.
Hertz, A. 156, 236, 253, **263**.
Herxheimer 323, 420, **434**.
Herzog, H. 99, **128**.
Heß 423, 427, **432**.
— A. F. 91, **128**, 446, **480**.
Hesse 426, **432**, **433**.
— H. 225, **263**.
Heubner, W. 144, 218, **263**, **286**, **292**, 354, **373**.
Heuck 304.
Heuer, G. 112, **128**.
Hevesy 310.
Hewett, C. L. 508, 514, **532**.
Heymann, B. 91, 105, 107, 123, **128**.
Heymann, Kurt 298.
Heymans, J. H. 15, 17, 18, **67**, **69**, **70**.
Hildebrandt, F. 509, **531**, **536**.
Hildes 324.
Hill 346, **373**.
Hill, R. M. 287, **292**.
Hillenbrand, Karl 18, **79**.
Hine, T. G. M. 469, **480**.
Hintzsche 424.
Hirayama, T. 53, 70.
Hirsch, A. **433**, **435**.
— H. W. 242, 243, **263**.
— J. 338, 343, 359, 360, 364, 368, 370, **373**.
— P. 400, 464, 467, **484**.
Hirst, E. L. 463, **480**.
Hirszfeld, Ludwig 578.
Hisaw, F. L. 498, 517, 518, 519, **533**.
Hitchcock, C. H. 578.
Hoagland, D. R. 452, **479**.
Hodenpyll 27.
Hodes **433**.
Höbel, H. 104, **129**.
Höjer, J. 380, **381**, 399, 467, **480**.
Hoelscher 108, 109, **129**.
Hoeßli 112.
Hofer, G. 8, 10, **72**, 113, **131**.
— R. **373**.
Hoffmann 413.
Hofmann 167, **263**.
— F. **531**.
Hofmeister 395, 437, 472.
Hohlweg, W. 507, **531**.
Hohn, J. 89, 91, 116, 119, **129**, **122**.
Holden, F. 273, **292**.
Holland 16, **80**.
Hollenberg 394, 405.
Holm, K. 169, **263**, 354, **373**.
Holman, W. L. 87, 88, **129**.
Holstein, E. 179.
Holth 11.
Holtmann, F. 114, 115, **129**.
Holtz 427, **432**.
— F. 450, **480**, **484**.
Holtzmann 177, 178, **263**.
Honeij, J. A. 97, 119, **129**, **138**.
Honekamp 288, **292**.
Honeywell, E. M. **478**.
Honsell, B. 83, 85, **129**.
Hooker, Sanford B. 553, 554, 558, **559**.
Hopkins 387.
— Fr. G. 272, 276, **292**, 439, 445, **481**.
— -Cole 491.
Hopmann, R. 230, **263**.
Hormann 91, 109, **129**.
Horn 16.
Hosoya 476.
Howard 312, 321.
— A. **293**.
— Ch. D. 229, **263**.
Howe 417, 418.
Howell, W. H. 503, **534**.
Hoyle, E. 467, **478**.
Huber **373**.
Hudelo 323, 324.
Hüfner 346, 347, **373**.
Hufeland **433**.
Hug, E. 231, **263**.
Hugel 342.
Huldchinsky, H. 446.
— K. **481**.
Hume, E. M. 455, **478**, **481**.
— F. M. 450.
Humphreys **433**.
Hunt, C. H. 461, 462, **481**.
Hunter 272.
— E. **292**.
— G. 274.
Hupfer, H. **294**.
Huszar, S. **531**.
Hutyra, Fr. v. 6, 10, 16, **70**, **615**.
Ide, M. 469, **481**.
Igersheimer, J. 5, **70**, 107, **129**.
Ihara, S. 177, **263**.
Immelmann 115, **136**.
Incze 341.

- Irving, R. B. 262.
 Isbell, H. S. 359, 363, 368, 372.
 Ishii, O. 107, 137.
 Ishimori, K. 106, 107, 129.
 Iwabuchi 399.
 Izard, L. 259, 263.
- Jacksch, v. 182.
 Jackson 394, 395, 557, 560.
 Jacob 572.
 Jacobi, H. 507, 514, 531.
 Jacobs, W. A. 363, 375.
 Jacobsthal 299.
 Jacoby 586.
 — E. 244, 263.
 Jadassohn 97.
 — I. 615.
 — W. 547, 548, 549, 559.
 Jaffé 448.
 — R. 5, 70, 108, 129, 162, 266, 309, 426, 433.
 Jakobi 429.
 Jakobitz 91, 118, 129.
 Jaloustre 311.
 James, M. Neill 583.
 Jansco 70.
 Jansen 376, 381, 408, 411, 433, 477.
 — B. C. P. 456, 481.
 Jaquerod, M. 25, 70.
 Jarussowa 400.
 Jauré 598.
 Jeanselme 317, 318, 324.
 Jelin, W. 108, 118, 129.
 Jena, E. 287, 292.
 Jendrassik, A. 451, 481.
 Jennings, F. B. 24, 28, 76, 81.
 Jensen, H. 486, 520, 532, 534, 537.
 — K. A. 582, 615.
 Jephcott, H. 451, 481.
 Jirmann 304.
 Joannon 317.
 Jochimsen, E. 24, 26, 28, 29, 73.
 Jochmann 587.
 Jörn 17, 80.
 Jötten 11, 12, 28, 79.
 Johansen, G. 479.
 Johne, A. 11, 40, 48, 49, 55, 70.
 Johnson 426, 433.
 — J. M. 272, 292, 296.
 — Treat B. 106, 124.
 Johnston, J. F. A. 191, 192, 198, 263.
 Jolly 414.
 Jones 433, 556.
 — G. W. 338, 339, 344, 373, 374.
 — L. 559.
 Jong, de 91, 129.
 Jongh, S. E. de 532, 534.
 Jonson 394.
 Jordan, O. 248.
- Jores, A. 502, 534.
 Joseph 2, 5, 8, 77.
 — A. 290.
 Jousset 567.
 Joyet-Lavergne, Ph. 273, 280, 292.
 Jüterbock 55, 70.
 Juhasz-Schäffer, A. 429, 433, 452, 481.
 Julian, R. R. St. 449, 480.
 Junkmann, K. 501, 534.
 Jyengar, K. R. K. 129.
- Kadisch 320, 321.
 Kärber, G. 216, 263.
 Kahn, E. 119, 129.
 Kaiser 91, 343.
 Kaminski, J. 215, 263.
 Kamm, O. 503, 504, 505, 534.
 Kapfhammer, J. 284, 292.
 Kappis, A. 65.
 Karger, P. 479.
 Karlinski, J. 92, 129.
 Karrer 299.
 — P. 439, 440, 441, 442, 444, 479, 481.
 Karwacki, L. 86, 88, 104, 115, 129, 130.
 Kassowitz 419.
 Katz, S. J. 364, 374.
 Katzin 548, 549.
 Kauffmann-Cosla 433.
 Kaufman 404.
 Kaufmann, P. 83, 107, 130.
 Kay 427.
 Kayser 91, 118, 129, 130.
 — C. 70.
 — Petterson, J. E. 54, 70.
 Kayserling, A. 130.
 Kedrowski, W. I. 90, 97, 98, 130.
 Keeser, E. 213, 263, 287, 292, 336, 337, 339, 340, 341, 353, 354, 359, 360, 364, 374.
 Kehoe, R. A. 157, 181, 264.
 Keil 56, 70, 97, 130.
 Keilin, D. 277, 346, 374.
 Kelber 13.
 Kellaway 399, 408.
 Keller 343.
 Kendall 272, 492.
 — A. J. 105, 106, 130.
 — E. C. 272, 275, 292, 293, 534.
 Kennedy, C. 482.
 Kenny 464.
 Kenzle 272.
 Keresztesz, J. 460, 479.
 Kermarec 259, 263.
 Kern 10, 16, 70.
 Kerner 308.
 Kernig 317.
 Kerr 469.
 — W. R. 30, 73.
- Kersten, H. E. 7, 11, 70, 79, 91, 93, 102, 104, 115, 122, 130, 137.
 Kestner, O. 159, 264.
 Key, K. M. 429, 454, 467, 478, 481.
 Kick, M. C. 413, 461, 483.
 Kieffer, Otto 54, 70.
 Kiesig 91, 96, 126.
 Kikuth, W. 549, 559.
 Killian, H. 190, 264.
 Kindberg 5, 77.
 King 446.
 — H. 283, 290, 483.
 Kinghorn 64.
 Kinnersley, H. W. 407, 455, 456, 457, 459, 460, 461, 462, 472, 478, 480, 481.
 Kionka, H. 204, 243, 264.
 Kirchner 4, 8, 24, 86, 115.
 — M. 130.
 — O. 70, 130.
 Kirschner, R. 253, 264.
 Kisch 491.
 — B. 487, 534.
 — E. 451, 481.
 Kißmann 13.
 Kitamura, K. 285, 293.
 Kitashima 597.
 Kitzmiller, K. 264.
 Klein, E. 84, 130.
 Kleinhaus 5, 70.
 Klemperer 11, 15, 21, 25, 52, 70, 92, 130.
 — F. 21.
 Klimmer, Martin 2, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 23, 25, 32, 33, 36, 40, 44, 47, 48, 49, 51, 52, 58, 71, 72, 91.
 Klinge 576.
 Klingmüller 97.
 Klinkert 72, 599.
 Klopstock, F. 24, 25, 72, 99, 115, 130, 136.
 Klotz 24, 72.
 Klußmann, E. 452, 479.
 Kluyver 430, 433.
 Knaus, H. 518, 534.
 Knitl 57.
 Knöchel 431.
 Knoefel, P. K. 216, 217, 264, 265.
 Knorr 597.
 — M. 91, 103, 104, 130.
 Knose, H. F. 614.
 Kober 301.
 — S. 534.
 v. Koch 2, 46.
 Koch 11, 12, 17, 21, 31, 423, 515, 516.
 — Anton 416.
 — F. C. 533.
 — H. 162, 264.
 — Robert 4, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 72, 82, 83, 110, 130.

- Kocher 308.
 Kochotaly, W. 296.
 Köber 532.
 Kögl 429, 433.
 Köhler 97.
 — A. 25, 77.
 — F. 130.
 — P. 83.
 Kölliker, R. A. 153, 264.
 Königstein 412.
 Köppe, Berthold 62, 72.
 Köster, O. 293.
 Koetter 303.
 Kötzing, K. 183, 262, 264.
 Kogan, B. 162, 264.
 Koganei, R. 83, 130.
 Köhlenberger 304.
 Kohn-Abrest, E. 339, 351, 352, 354, 361, 374.
 Koike, M. 101, 107, 115, 130.
 Koiranski, B. B. 178, 264.
 Koizumi, T. 121, 130.
 Kokas 435.
 Kollath, W. 385, 388, 298, 401, 411, 416, 420, 423, 433, 434, 485.
 Kolle 299, 314, 315, 320, 321, 325.
 — R. 307.
 — W. 24, 72, 107, 108, 130.
 Kollert 308.
 Kollman 404, 428.
 Kolytschewa, W. N. 155, 264.
 Kon 444.
 — S. K. 481.
 — St. 279, 293.
 Kondo, S. 93, 105, 106, 107, 125, 126, 130, 131.
 Konrich 83, 131.
 Kopp 7, 72.
 Koppitz, W. 55, 72.
 Korenchevsky 398, 403, 404, 408.
 Korenmann, J. M. 227, 264.
 Korff-Petersen, A. 109, 112, 131, 337, 340, 374.
 Korn, O. 131.
 Koroassy, E. 289.
 Kosakai, M. 547, 559.
 Koschara, W. 457, 479.
 Koschkina, M. 107, 138.
 Kossel 273.
 Kostronitsch 13.
 Kowshar, F. W. 269.
 Koyasako, T. 293.
 Koza 170, 264.
 Krabbe, W. 498, 537.
 Kraft 463.
 — K. 482.
 Kral 36.
 Kramer 604.
 — Ludolf 19, 20, 72.
 Krasnow, F. 354, 374.
 Kratzseisen 309.
 Kraus 5, 8, 9, 10, 11, 25, 72, 113, 115, 136.
 — R. 97, 98, 131, 615.
 Krause 5, 21, 25, 52, 79, 113.
 — A. K. 9, 26, 72, 131.
 — E. A. 93.
 Krauß 417, 434.
 Krautstrunk, T. 43, 48, 72.
 Krebs, H. A. 275, 293.
 Kreitmair, H. 420, 450, 452, 480, 481.
 Kremnewa, S. N. 264.
 Kretschmer 21, 23, 72.
 Kretz 597.
 Kreutzer 48, 56, 73.
 Kritschewski, J. 131.
 Kröger 197, 252, 268.
 Kroeger, H. 91, 131.
 Kröner, W. 176, 264.
 Kroesen, J. 293.
 Krohn, H. 501, 502, 503, 537.
 Kronenberg, P. 155, 264.
 Krüger, E. 214, 223, 247, 264.
 Kruse, W. 115, 131.
 Kudriazewa 410.
 Kühnau, J. 278, 293, 385, 400, 407, 408, 413, 424, 431, 434, 435, 485, 534.
 Kühne 48, 55, 73.
 Külz 7, 73.
 Küster, E. 11, 98, 99, 100, 115, 131.
 — O. 364, 375.
 Kuhn 459, 522.
 — R. 440, 441, 442, 453, 455, 457, 459, 480, 481.
 — W. 534.
 Kulkow 178.
 — A. E. 264.
 Kummeth, H. 207, 264.
 Kunkel 284, 293, 311.
 Kuntzen 239, 264.
 — H. 357, 374.
 Kuper, Mila 103.
 Kurashige 119.
 Kurokawa, H. 201, 264.
 Kuß, E. 144, 262, 374.
 Kutschera-Aichbergen 21, 22, 23, 52, 73.
 Kutz, R. L. 491, 534.
 Laabs, A. 92, 98, 116, 120, 131.
 Labbé, M. 285, 293.
 Labernadie, V. 92, 134.
 Labes, R. 283, 293.
 Lacapère 304, 308.
 Laclau, N. C. 277, 293.
 Låwen, A. 489, 534.
 Lagriffoul 581.
 Laland, P. 483.
 Lallemand, S. 345, 374.
 Lalung-Bonnaire 405.
 Lamb 365, 374.
 Lambrette, A. 240, 264.
 Lamont, H. G. 30, 73.
 Lampert 58.
 Lampitt, L. H. 468, 481.
 Lamson 210.
 Landford, I. A. 110, 111, 112, 128.
 Landolt, M. 117, 131.
 Landsteiner 553.
 Lane, A. 357, 374.
 Lang, S. 282, 293.
 Lange 4, 5, 6, 11, 24, 25, 26, 28, 29, 120, 132.
 — B. 6, 18, 86, 91, 93, 96, 99, 101, 102, 103, 104, 107, 108, 109, 112, 115, 118, 119, 122, 123, 131.
 — Br. 2, 7, 24, 25, 27, 29, 31, 73, 75.
 — E. 112, 131.
 — F. 507, 535.
 — L. 79, 85, 89, 90, 92, 102, 112, 114, 115, 128, 131, 132, 137.
 Langelez 176.
 Langer, H. 24, 28, 29, 30, 73.
 Langstein, L. 73.
 Laquer, F. 456, 480, 484.
 Laqueur 152, 505, 516, 530, 532.
 — E. 534.
 — F. 450.
 Larionow, L. Th. 187, 188, 264.
 Laroche, G. 115, 134.
 Laser, H. 92, 132.
 Latteri, S. 579, 615.
 Laurent 48, 50, 73.
 Laverde 573.
 Lazarew, N. W. 146, 186, 187, 188, 189, 191, 203, 206, 260, 264, 339, 374.
 Leake, C. D. 216, 217, 264, 265.
 Leber 5, 73.
 Le Blanc, T. J. 264.
 Léclou, I. 280, 295.
 Ledebt, S. 597, 615.
 Lederer, E. 194, 195, 265, 442, 481.
 Ledoux-Lebard 10, 13, 68, 98, 132.
 Lee 395, 410, 444.
 — E. M. 478.
 Leersum, van 472.
 Léger 302, 309, 312.
 Legroux, R. 476, 477.
 Lehmann 144, 182, 188, 189, 201, 204, 209, 210, 223, 243.
 — K. B. 90, 100, 101, 132, 141, 265.
 — A. v. 91, 94, 132.
 Leichtentritt, B. 401, 434, 476, 481.
 Leichtweiß 54, 73.
 Leigh-Clar, J. C. 483.
 Leimser 4.

- Leimsner 65.
 Leiner 584.
 Leishmann 92.
 Leites, R. 189, 259.
 Lejwa, A. 533.
 Leland, J. P. 493, 534.
 Lemay 311.
 Lendle, H. 216, 263.
 Lenhartz 92, 132.
 Leonard 304, 498, 518.
 — C. S. 296.
 — S. L. 533.
 Leopold, H. S. 293.
 Lépine 498.
 — P. 322, 327, 328, 585, 615.
 Lepine, R. 534.
 Lepkovsky, S. 456, 479.
 Leroy 11, 64.
 Leschke 564.
 — E. 111, 113, 132, 134, 190, 195, 265.
 Lesieur 5, 67.
 Lesser 324.
 Leulier, A. 401, 490, 535.
 Levaditi, C. 285, 293, 300, 302, 303, 304, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 327, 328, 577, 584, 585, 608, 615.
 Levene, P. A. 454, 481.
 Levin, L. 515, 535.
 Levine, Ph. 548, 559.
 Levy 97, 302.
 — E. 11, 13, 15, 73, 74, 352, 355, 356, 375.
 — M. 83, 132.
 Lévy-Bing 313, 314, 323.
 Lewandowsky, F. 5, 27, 74.
 Lewin 187, 189, 559.
 — I. E. 265.
 — L. 169, 345, 374.
 Lewis, A. 584.
 — G. T. 287, 293.
 — H. B. 287, 292, 293.
 — P. 615.
 — R. C. 462, 484.
 Lewitt 304.
 Libbertz 11, 74, 115, 132.
 Libin, S. 84, 132.
 Lichtenberg 116.
 Lichtenstein 85, 92, 98, 100.
 — E. 132.
 — S. 132.
 Lieben, F. 489, 535.
 Liebermann 448, 491, 508.
 Liebermeister 119.
 Liese, W. 112, 131.
 Liesegang, W. 238, 265, 337, 358, 374.
 Lieske, R. 261.
 Lignières 10, 12, 13, 15, 16, 74.
 Lillie, R. D. 454, 480.
 Limousin, H. 107, 108, 132.
 Linde 238.
 Lindemann 120, 132.
 Lindner 115, 132.
 Linsert, O. 446, 470, 484.
 Lion, A. 374.
 Lipschitz 510.
 Litarczek 278, 293.
 Litzner, St. 167, 265.
 Livierato, Spiro 4, 21, 74.
 Lloyd, Dorothee J. 469, 481.
 Lobeck 421.
 Loeb 496.
 — Leo 107, 137, 535.
 Löffler, E. 585, 616.
 — F. 4, 12, 74.
 Loeffler 607, 615.
 Loening, F. 265.
 Loeser, A. 501, 534.
 Loewe, S. 505, 507, 515, 535.
 Loewen, D. F. 275, 293.
 Löwen, S. 117, 132.
 Löwenskiold, H. 450.
 Löwenstein 5, 8, 12, 13, 28, 52, 70, 77, 84, 89, 96, 101, 102, 120, 122, 590, 592.
 — E. 83, 92, 103, 106, 118, 119, 132, 615.
 Loewi 597.
 Löwy, J. 354, 374.
 Logan, D. D. 367, 374.
 Lohmann, K. 279, 293.
 Loiret 339, 374.
 Loisel 395.
 Lomba 404.
 Lombardo, P. 101, 132.
 Lomholt 297, 298, 301, 303, 306, 307, 310, 311, 312, 313.
 Lominsky, Jwo 4, 74.
 Lommatzsch 83, 132.
 Lond 354, 375.
 — B. Sc. 535.
 Long 500, 505.
 — E. K. 4, 5, 74, 83, 84, 105, 106, 132.
 — J. A. 533, 535.
 Longcope 557, 558, 559.
 Longinesco 304.
 Loomis, R. N. 243, 260.
 Lorentz 239, 265.
 Lortat-Jacob 301.
 Lovenskiold 482.
 Lovibond 443.
 Lowndes, J. 455, 482.
 Lubarsch, O. 91, 99, 104, 108, 132.
 Luden, G. 355, 374.
 Luderitz 574.
 Lübitzowa, M. P. 260, 264.
 Lueg 375.
 Lüttringhaus, A. 484.
 Lukanin, W. P. 181, 265.
 Lund, E. J. 277, 293.
 Lunin, G. 439, 482.
 Lurie, M. 115, 132.
 Luros, O. G. 454, 479.
 Lusenä, M. 581, 587, 607, 608, 609, 610, 615.
 Lustgarten 82, 132.
 Lustig, A. 164, 250, 265.
 Lutz, G. 265.
 Lwoff, A. 280, 290.
 Lydtin 4, 6, 7, 24, 29, 73, 74.
 Lyons 301, 307.
 McCallum 424, 480.
 — A. B. 445.
 McCann, D. C. 442, 482.
 McCarrison 385, 387, 396, 398, 399, 403, 404, 405, 407, 408, 410, 417, 428.
 McClelland 413.
 McCollum, E. N. 378, 381, 386, 418, 419, 423, 428, 444, 446, 450, 457, 472, 482.
 McCord, C. P. 213, 214, 265.
 McCorquodale, D. W. 515, 535.
 McFadyean 15.
 McFarland, J. 91, 94, 127.
 McGowan 21, 68.
 McIntosh 318.
 McJunkin, F. R. 86, 129.
 Mackenzie 74.
 Mackenzie, B. F. 272, 292.
 McKim, L. H. 459, 479.
 McLean, J. G. 478.
 McLeod 476.
 — J. R. 531, 532.
 — J. W. 482.
 McNally, W. D. 243, 265.
 Macé 579.
 Machado, A. 86, 132.
 Machens, R. 100, 132.
 Machle, F. J. 264.
 Machow, D. 97, 133.
 Maeffskij 17, 74.
 Mätje 338, 374.
 Maffucci, A. 8, 16, 74.
 Magat 24, 28, 29, 73.
 Mage, J. 240, 265.
 Magenta 568.
 Magistris 407.
 Magnus 152.
 Magrassi 576.
 Magrou, J. 280.
 — L. 289.
 Maher, St. J. 102, 133.
 Maie, Shin 91, 98, 100, 133.
 Majewski 48, 74.
 Major, A. L. 106, 132.
 Makaroff 24, 74.
 Malcolm, R. L. 282, 295.
 Malkani, M. 86, 130.
 Maloney, P. J. 523, 535.
 Mandel 317, 318.
 Manin 305, 307, 308, 309, 311, 312, 313, 314, 324, 326.
 — Mlle Y. 321, 328.
 Mankoewinoto 408.
 Mann 394.
 Manteufel 314.

- Mapson, L. W. 414, **432**, 461, 462, **480**, **482**.
 Maragliano 29, 74.
 Marcano 579.
 Marchoux, E. 97, **133**.
 Marcy, F. 359, 360, **372**.
 Marek **615**.
 Marengi, Giovanne 580, 581, **615**.
 Marenzi, A. D. 277, **293**.
 Marfan 7, 74.
 Marie 318.
 — P. L. 553, **560**.
 Markianos, J. 97, **133**.
 Marks 16, **75**.
 Marmorek 84.
 Marpman 92.
 Marrian 404, 405, 406, 408, 428.
 — G. F. 507, 509, **535**.
 Marrison 404.
 Marti, W. C. 358, **374**.
 Martin 10, **68**, 314.
 — C. de **484**.
 — Hip. 565, **615**.
 — W. 288, **293**.
 Martinek, M. J. 358, **372**, **374**.
 Martino 410.
 Marxer 11, 13, 15, **74**, **75**.
 — A. **537**.
 Marzinowski, E. J. 83, 92, 101, 102, 116, **133**.
 Maschmann 429.
 Mason 429.
 — H. L. 272, **292**.
 Massalongo 387.
 Massia 317.
 Masucci 299.
 Masur 13.
 Mathews, A. P. 274, **293**.
 Mathias 396, 407, 428, **434**.
 Matsuda 74.
 Matsumori, T. 273, **293**.
 Mattei, E. di 354, **372**, 408.
 Matterstock 82, 92, **133**.
 Mattill, H. A. 410, 428, 429, 452, 478, **482**.
 May, J. 168, **265**, 355, 360, **374**.
 Mayençon 311.
 Mayer 92, 182.
 — A. 238, **265**.
 — (Frankenhausen) 61.
 — E. 120.
 — G. 92, 109, **133**.
 — H. 173, **265**.
 — M. 7, **75**.
 — R. L. 232, 234, **261**, **265**.
 Mayers, M. R. 170, **265**, 354, **374**.
 Mayzner 578, 583, 596, **614**.
 Mazé, P. 452, **482**.
 Meanwell, L. I. 89, **127**.
 Mebes, v. 404, **432**.
 Mehrstens 306, 318.
 Meiners 21, 22, **75**.
 Meinicke 305, 314.
 Meldrum, N. U. 276, **290**.
 Mellanby 386, 417, 418.
 — M. 417.
 Melon, L. 273, 277, 278, 279, 284, **290**, **293**.
 Mendel, L. B. 386, 459, 477, **482**.
 Mennacher 55.
 Mer, La 398.
 Mering, v. 519, **535**.
 Meriwether, F. W. 350, **375**.
 Merrill, M. H. **133**.
 Merten, R. 85, 91, 96, **133**.
 Meschtscherjakow, A. G. 185, **265**.
 Messini, M. 286, **293**.
 Metalnikov, S. 575, 599, **615**.
 Metschnikoff 7, **75**, 328, 573, 575.
 Metzener, W. 152, **266**.
 Mey Yu Chen 216.
 Meyer 2, 24, 29, 49, 81, 194, 195, 306, 308, **434**, 496, **533**, 597.
 — A. 55, **75**, **126**.
 — H. 241, **266**.
 — K. 120, **533**.
 — O. B. 489, **535**.
 — P. 333, 338, **374**.
 — Selma 113, **133**, 195, **266**.
 — Bisch, R. 285, 286, **292**, **293**, **294**.
 — -Brodnitz, F. K. 190, **266**.
 Meyerhof, O. 276.
 Meyerhoff, C. **294**.
 Mezinescu, D. 85, 86, 92, 98, **133**.
 Michaelis, L. 275, **294**.
 Michaux 401.
 Micheel, F. 463, **482**.
 Micheli 598.
 Mielenz, W. 149, 250, **266**.
 Miessner, H. 2, 10, 11, 15, 17, 31, 46, **72**, 90, **133**.
 Milbradt, W. 288, **294**.
 Milford 551.
 Milian 313, 317, 322, 323.
 Miller 303.
 Millon 491, 493, 497, 519, 530.
 Mills, J. I. 466, **482**.
 Milochevitsch, S. 86, **130**.
 Minet, E. P. 119, **133**.
 Minkowski, O. 519, **535**.
 Minot 180.
 Mironescu, Th. 86, 92, **133**.
 Mirsky, A. E. **372**.
 Missiroli 394.
 Mitchell, H. H. 286, **294**.
 Mitnik, P. **266**.
 Mitolo, M. 156, **266**.
 Mittasch, A. 183, **266**.
 Miura 404.
 Miyadere 410.
 Model, L. 84, **132**.
 Modersohn 162, **266**.
 Moeller 11, 17, 21, 23, 36, 52, **75**, 337, **374**.
 — A. **75**.
 — -Barlow 397.
 Moëller, A. 86, 99, 101, 103, 104, 114, 115, 116, 118, 120, 122, **133**.
 Moellers, B. 112, **133**.
 Mörner, K. A. H. 498, **535**.
 Mohler, John R. 8, 17, 18, **78**.
 Moldawskij, B. L. 179, **266**.
 Moldovan **560**.
 Molisch 491, 497, 519.
 Molnár 507.
 Moll 420.
 — T. 450, **480**.
 Molly, C. 92, **133**.
 Monaldi 118.
 Moncorps, C. 286, **294**.
 Monroe 417, **434**.
 Montagnani 399.
 Moore 427.
 — Th. 439, 442, **482**.
 Morelli 398, 400.
 Moretti, E. 117, **133**.
 Morf, R. 441, **481**.
 Morgan 429, 454.
 — B. G. E. **478**.
 — R. S. 444, 450, **482**.
 Morgenroth 91, **129**.
 Morgenstern 109.
 Morgulis, S. 393, 394, 395, 401, 413.
 Mori 418.
 Morikawa 399.
 Morin 317.
 — H. 118, **133**.
 Moriya, G. **133**.
 Moro 548, **559**, 576, 577, **615**.
 Morton, R. H. 444, **482**.
 Mosheim, D. 182, 183, **266**.
 Mosny 579.
 Mossböck, F. M. 254, **266**.
 Mottram 387, 411, 414, 417.
 Moufang, E. 468, **482**.
 Mouriquand, G. 401, 491, **535**.
 Moussu 12, **75**.
 Moyer, S. **559**.
 Much, H. 4, 12, 13, **67**, 111, 112, **134**, 564, 582, **615**.
 Mucha, V. **560**.
 Mudd, E. B. N. 89, **134**.
 — St. 89, **134**.
 Mühler 55, **75**.
 Mühlfeld, M. 454, **481**.
 Müller 12, 18, 40, 198, 207, **266**, 304, 309, 313, 318.
 — A. 317.
 — Alfr. **79**.
 — B. **366**, **374**.
 — E. 115, **136**.
 — H. 309.
 — Hugo 313.
 — L. **266**.
 — O. 40, **75**.

- Müller, U. 152, 174, 211, 219, 228, **250, 266.**
 — W. 226, **266.**
 Münch, A. P. W. **534.**
 Muir, E. **134.**
 Muldoon, J. A. 284, **294, 295.**
 Mulzer 304.
 Munehisa 400.
 Muntsch, O. 160, 241, 250, **259, 266, 269.**
 Murphy, D. P. 169, **266.**
 Murri 401.
 Murschhauser, H. 171, **260.**
 Muschietti 301, 303.
 Muttermilch 314.
 Myers **559.**
- Nagaya 405.
 Nagayama 399, 400.
 Nagel 54.
 — A. v. **268.**
 Nakajama, Heihiro 569.
 Nakamura, K. 86, 89, 104, **109, 134.**
 Nakayama, Jiro 24, 25, **66, 75.**
 Nakazawa, K. 112, **134.**
 Narayanan 469.
 Naser, H. 451, **482.**
 Nasmith, G. G. 355, **374.**
 Nasta, M. 25, **75.**
 Nathan, E. **560.**
 Navarro 314.
 Nayago 405.
 Nebuloni, A. 204, **266.**
 Neelsen 83.
 Nègre, L. 24, **66, 67, 75, 92,**
 115, 121, **125, 134, 567,**
 573, 596, **614, 615.**
 Neill, J. **615.**
 Neisser 75, 96, 117, 580, 607, 608.
 — (Breslau) 61.
 — M. 82, **134.**
 Neitzel, E. 158, 174, 236, **266.**
 Nelis, P. 121, **134.**
 Nelli, A. R. **560.**
 Nelson 452.
 — V. E. **482.**
 Neneki, L. 85, **134.**
 Nephreu, F. 285, **293.**
 Nestler, A. 555, **560.**
 Nestoresco, B. **293.**
 Netter 584.
 — Arnold **560.**
 Neuberg, C. 279, **294.**
 Neufeld 2, 10, 11, 15, 17, 31, 46, 52, **72, 85, 91, 92, 95.**
 — F. **75.**
 — L. **134.**
 Neumann 4.
 — R. O. 90, 100, 101.
 — W. **64, 65, 120, 134.**
 Nevis, Florence **75.**
 Newcomb 409.
 Newton, F. H. 167, **266.**
- Newman 518.
 Newton, B. **289.**
 — W. H. **534.**
 Nichols 325.
 Nick 190.
 Nicloux, M. 345, 347, 351, 356, 359, **374.**
 Nicolas 317.
 Nicolau 302, 308, 309, 310, 314.
 — S. 320, 321, 324.
 Nicolet B. H. 272, **294.**
 Nicolle 564, 580, 586, 597.
 — Charles 563, 606, **616.**
 — M. 562, 570, 571, 597, **616.**
 Nieberle, K. 7, **75.**
 Niekerk, J. van **479.**
 Niemeyer, R. **75.**
 Ninni, C. 118, **134.**
 Nitsche, P. 89, **132.**
 Nitschke 393, 394, 414, **434.**
 — A. 523, 530, **535.**
 Nitta, Naoshi I. 43, 44, **76.**
 Nitzescu 427, **434.**
 Noble, E. C. **531.**
 Nocardia 609.
 Noguchi 4, 11, 12, 13, 15, **76.**
 — H. 571, 572, 585, 603, **615, 616.**
 Nolf 586, 603, **616.**
 Nopcsa, v. 388, 423, **434.**
 Nowak, Julius 16, 17, **76.**
 Novaro 399.
 Nuck 162, **266.**
 Nussmeier, M. **478.**
- O'Brien, I. R. 455, 456, 457, 460, 462, 472, **478, 480, 481, 482, 557, 559.**
 Oeriu **433.**
 Ogata 405.
 Ogawa, T. 112, **134, 135.**
 Ohdake, S. 455, 456, **482.**
 Ohlmacher 92.
 Ohnawa, J. 4, 11, **64, 86, 124.**
 Ohno 405, 406.
 Oinuma, S. **372.**
 Okuda, M. 273, 274, **293, 294.**
 Olcott, H. S. 442, **482.**
 Oliver, G. 486, 503, **535.**
 Oliviero 83, **134.**
 Olschanetzky 84, 85, **134.**
 Olt 91.
 Ono 97, **138.**
 Ophüls 92.
 Oppenauer, R. 468, **483.**
 Oppenheimer 425.
 Orator, V. 174, **266.**
 Orr-Ewing, J. 477, **482.**
 Orth, J. 11, **76, 114, 115, 134.**
 Ortolani **434.**
 Osborne 386, 459.
 Ossoinig 24, **76.**
 Ossola 315.
 Osten-Sacken, H. B. 597, **616.**
- Osterberg **534.**
 Ostertag 19, 40, **76, 576.**
 Ostrowsky 572, **614.**
 Oswald, A. 495, **535.**
 Otto 549, 598, 603, **616.**
 — R. 539, **560.**
 Owen, H. R. **375.**
- Paal, H. 501, **535.**
 Pacella 307.
 Paiseau, G. 118, **134.**
 Palladin 400, 401, 410.
 Palmer, L. S. **482.**
 Pampana, E. J. 83, **135.**
 Pandit 608.
 Paneth 310.
 Pangborn, M. C. 84, **126.**
 Pantelitsch, M. 146, 202, 203, 206, 207, **266.**
 Panton, P. N. 580, **616.**
 Papanicolaou, G. N. 505, **536.**
 Pape 308, 311.
 Pappenheim, A. M. 83, 92, 116, **135, 446, 480, 484.**
 Paracelsus 413.
 Parade, G. W. 172, 254, **266.**
 Parassin, J. **76.**
 Parhon **431.**
 Parisot, J. **259, 266.**
 Park 554, 556, 558, 559.
 — E. A. 378, **381, 419, 423, 482.**
 — W. H. 554, **560.**
 Parker **559, 580.**
 — R. R. 119, **129.**
 Parkes 405, 406, 410, 428.
 — A. S. 505, 508, **535.**
 Pascheles, W. 282, **294.**
 Pasini 323.
 Pasteur 3, 14.
 Patané, C. 575.
 Paterson 5, **76.**
 Patterson 414.
 Paton, J. B. **480.**
 Patty, F. A. 208, 217, **266, 268, 269, 270.**
 Pauly, H. 486, 491, 497, 504, 530, **535.**
 Pautrier 306, 308.
 Pearce 315.
 Pearson, Leonard 10, 15, 17, **76.**
 Pedley, F. G. 175, 180, **267.**
 Peiper 7, **76, 399, 434.**
 Peiser 394.
 Peissachowitsch, J. M. 168, 177, **261, 267.**
 Peitzschke, Karl 49, 55, **76.**
 Pembrey 395.
 Pepere 394.
 Pepeu, F. 583.
 Percival, E. G. **480.**
 Périn 313, 323.
 Perkins, 301, 307.
 — R. J. 112, **137.**

- Perlzweig 557, 559.
 Pesch, Karl L. 25, 27, 76.
 Pesenti 306.
 Peters 405, 407, 409, 411, 472, 474, 477, 594, 596.
 — R. A. 455, 456, 457, 459, 460, 461, 462, 478, 480, 481, 482.
 Petersen s. u. Korff.
 Petri 91, 109, 135.
 Petroff, S. A. 4, 21, 22, 24, 25, 28, 64, 66, 76, 81, 111.
 Petrowskij, J. N. 156, 270.
 Petruschky, J. 2, 76.
 Petry 107.
 Pettenkofer 141.
 Petterson, A. 100, 135.
 Petzsch, A. 135.
 Pézard, A. 515, 516, 535.
 Pfaff 201, 267.
 Pfannenstiel, W. 103, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 130, 135, 136, 420.
 Pfaundler, C. 259, 267.
 Pfeiffer 2, 76, 113, 476, 582, 599, 600, 607.
 — R. 607.
 — Wellmann 569.
 Pfeil 238, 267.
 Pfiffner, J. J. 491, 536.
 Pfreimbter 210, 267.
 Philibert, A. 567.
 Philipson 474.
 Philliberth 85.
 Phillibert, A. 614.
 Philpot, J. St. L. 478, 482.
 Piatkowski 122.
 Pick, E. 92, 135.
 Pickersgill, M. 481.
 Picon 301.
 Pietrusky, F. 162, 262.
 Pighini 403.
 Pignatari, F. 247, 267.
 Pilaar, W. M. M. 356, 375.
 Pilot 580.
 Pilz 342.
 Pinard, M. 305, 328.
 Pinner, Max 26, 76, 112, 135.
 Piorkowski, M. 98, 114, 115, 135.
 Pirie, N. W. 92, 120, 128, 272, 275, 294.
 Pirquet, C. v. 552, 554, 555, 560, 562, 600.
 Pi-Sunner Bayo, C. 285, 290, 412, 432.
 Plantureux, E. 585, 616.
 Plaut 304.
 Plettner (Dresden) 61, 76.
 Plimmer, R. H. A. 455, 482.
 Plummer 559.
 Podczaski, T. 85, 134.
 Pohl, R. 446, 482.
 Poiré, A. F. 83, 85, 135.
 Pokschischewsky, N. 86, 127.
 Poll, H. 507, 532.
 Pommaret 306, 317.
 Pommer 419, 434.
 Poole, A. K. 476, 483.
 Popper 92, 96, 103, 119, 120.
 Portier 399, 405.
 Poscharyski, I. 91, 120, 135.
 Poser 519.
 Potet 90, 110, 135.
 Poulsson, E. 448, 450, 482.
 Pozerski 597.
 Prausnitz 339, 375.
 — Kuestner 544, 545, 546, 547, 549, 557, 559, 560, 583.
 Preiss 83, 135.
 Price, F. A. 443, 478.
 Prigge 105, 121.
 Pringsheim 402, 468.
 — H. 279, 294, 482.
 Prodan, L. 174, 175, 267.
 Proust 318.
 Prudden 27.
 Przygode 5, 74.
 Pugliese 395, 396.
 Pulido s. Valente.
 Purr, A. 296.
 Pusch 40.
 Putschar 427, 432.
 Quastel, I. H. 275, 290, 292.
 Queyrat 305.
 Rabinowitsch 91, 92, 97, 98, 100, 109, 114, 115, 116, 119, 120.
 — L. 134.
 — M. 4, 76.
 — Kempner, L. 135.
 Rabkine 290.
 Rabut 324.
 Racchiusa, S. 104, 135.
 Rackemann 549, 558, 560.
 Rahn 105, 135.
 Raiss, M. 277, 296.
 Raizis 303.
 Ralph, Homer und Boots 577.
 Ramoino 408.
 Ramont 135.
 Ramsay, Th. L. 167, 267.
 Ramsdell, S. G. 549, 554, 555, 560.
 Randoin, L. 285, 294, 400, 401, 405, 408, 474.
 Ranelletti, A. 200, 267.
 Ranke, Karl Ernst 7, 76.
 Ransom 2, 75, 549, 560.
 Rapkine, L. 280, 294.
 Rappaport 433.
 Rappin 12, 76.
 Raschewskaja, A. 234, 262.
 Rassow, B. 267.
 Ratner 557, 560.
 Rautmann 40, 76.
 Ravaut 135.
 Raw, N. 4, 13, 28, 29, 76, 77.
 Ray 365, 375.
 — S. N. 466, 467, 478, 480.
 Raymond, W. H. 455, 482.
 Raynolds 299.
 Reader, Vera 455, 456, 457, 460, 462, 472, 474, 476, 477, 478, 481, 482, 483.
 Redaelli, P. 568, 599, 609, 610, 616.
 Redau 8, 77.
 Redlinger, L. 166, 267.
 Reed, G. B. 89, 102, 135.
 Regan, C. J. 238, 267.
 Regenbogen, E. 236, 253, 267.
 Regné, Gustav 17, 77.
 Reichstein, Th. 468, 483.
 Reid, Roger 550.
 Reimann, S. P. 281, 291, 294.
 Reinshagen, E. 464, 484.
 Reiselman, S. D. 178, 267.
 Reiter, F. 560.
 — H. 112, 135.
 — T. 451, 481.
 Remy, E. 176, 267.
 Renfrew, A. G. 13, 64.
 Replik, H. 168, 267.
 Resnik, E. J. 227, 264.
 Restoux 304.
 Reus, K. J. 267.
 Reusse, C. 289.
 Reuß 222.
 — A. 267.
 Rey-Pailhade, de 271, 286, 294.
 Reznikoff 180.
 Rhode, H. 284, 295.
 Rice, C. E. 89, 102, 135.
 Richet 10, 12, 69, 600, 603.
 Richon 301.
 Richter 286.
 — Fr. 295.
 Richters, C. E. 148, 164, 165, 167, 172, 173, 218, 242, 267.
 Rickmann 8, 54, 77.
 Riehl, N. 184, 269.
 Rindfleisch 83.
 Rishichi, Nodake 107, 131.
 Rist 5, 25, 77, 597.
 Ritter, G. 259, 267, 374.
 Ritz 299.
 Rivers, T. M. 476, 483.
 Rivkin 423, 427.
 — H. 354, 374.
 Rivolta 573.
 Robben 559.
 Robert 84, 299.
 Roberts, E. Gilman 64.
 Robsheit-Robbins, F. S. 375.
 Roche, La 413.
 Rodenacker 200, 267.
 Rodet, A. 107, 108, 135, 608, 616.
 Rödder 342.

- Römer, I. 584, **616**.
 — Paul 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10,
 12, 13, 15, 16, 17, 24, 25,
 31, 45, 52, **65**, **77**.
 Rössle 599.
 Rogers 111, 454.
 — L. M. **480**.
 Rolland 5, **77**.
 Rolly 77.
 Roloff 5.
 Romanowsky 512.
 Romeis 494.
 Romeo, S. 104, **135**.
 Rominger 434.
 Rondoni 399, 586.
 — P. 107, **135**.
 Roos, E. **531**.
 Rorida 92, **135**.
 Roscoe M. H. 457, 477, **478**,
483.
 Rose, A. R. 284, 287, **290**,
296.
 Rosenau 12, **77**.
 Rosenbach, O. 119, **136**.
 Rosenberger, R. C. 93, 119,
136.
 Rosenheim 443, 448.
 — O. 446, 451, **483**.
 Rosenmund 511.
 Rosenthal, W. 169, **267**, **295**.
 — Deussen, E. 230, 247,
267.
 Rosin, H. 485, **535**.
 Rosner 308, 323.
 Rossignol 16, 17, 55, **77**.
 Rostoski (Dresden) 61.
 Rostowski 184, **267**.
 Roth 48, 50.
 Rothacker, A. 119, **136**.
 Rothe 13, **77**.
 Rothenbach 48, 49, 55, **77**.
 Rotta, C. **614**.
 Rouiller, Ch. **530**.
 Roussel 307, 313.
 Roux 328.
 Rovida, G. 581, 582, **615**,
616.
 Rowe, L. W. **534**.
 Rubner 330.
 Ruck, Karl v. 23, **77**.
 Rudert 48, 51, 55, **77**.
 Rudolski 396.
 Ruf 146.
 Ruff, O. 171, **267**.
 Ruhkopf, H. 455, 456, **484**.
 Rumpfe, E. **136**.
 Rumpf **259**, **267**.
 Runhart 307.
 Ruppel 2, 8, 10, 11, 15, 31,
 46, **65**, **74**, **77**, 115, **132**.
 Rupprecht, P. 61, **77**.
 Rutgers **533**.
 Rutishauser, E. 180, **267**.
 Ruzicka, L. 446, **483**.
 Rydborn 422.
 Rygh 463.
- Rygh, A. **483**.
 — O. **483**.
 Ryti, Else 28, **79**.
- Saass, C. **295**.
 Sabatucci 83, **135**.
 Sabin, F. R. 13, **77**.
 Saen 26.
 Sängler 24, **72**.
 Saenz, A. R. 9, 80, 92, 115,
 119, 121, **136**.
 Sahli 356.
 Saint-Leger 413.
 Saito, K. 468, **483**.
 Sakaguchi 497.
 Sakuma, S. 275, **295**.
 Salecker 7, **77**.
 Salge 416, 420, 423, 425, 426,
435.
 Salgue 310.
 Salgues Mlle. 321.
 Salimbeni 12.
 Saling **268**.
 Salingler 288, **295**.
 Salkowski 448.
 Salls, C. M. 345, 363, 365, 366,
375.
 Salmoiraghi, E. 170, **269**.
 Salmonière, de la 50.
 Salter 400, **434**.
 Samuel, F. 284, **289**.
 Sanchis-Bayarri 305, 311, 313,
 314, 324, 326.
 Sanctis Monaldi, T. de **136**.
 Sandberg, M. **294**.
 Sandulesco, G. **533**.
 Sanfelice 574, 609.
 — F. 86, 88, 107, **136**.
 Sansome, H. R. 244.
 SaB 287.
 Sata, A. 12, 21, 24, **78**.
 Satler, L. L. 361, **373**.
 Sato, T. 284, **295**.
 Satwornitzkaja 398, 403.
 Sauerland, F. **560**.
 Saupe, E. 163, 184, **267**, 268.
 Sauton 299.
 Savitch, H. E. de 26, **78**.
 Sawtchenko 582.
 Sayers, R. R. 204, **268**, **270**,
 350, 352, 355, 356, 361,
375.
 Sazerac 297, 300, 301, 302,
 303, 306, 310, 314, 316,
 322, 323, 325.
 Scalabrino, R. 575, 610, **616**.
 Scattolin 595.
 Schaal, W. 235, **262**.
 Schade, K. 48, 51, 55, **78**.
 Schäfer, E. A. 486, 503, **535**.
 — W. 4, 18, 24, **67**.
 Schäffer, A. **296**.
 Schäffer 342.
 Schaudinn 319.
 Schaumann 410, 437, 472.
- Schede (Leipzig) 61.
 Scheer 411.
 Scheibler, H. 498, **537**.
 Scheidemann, G. 115, **136**.
 Schellenberg, W. 355, **375**.
 Schellhorn 57.
 Schemel, J. **268**.
 Schern 91, **136**.
 Scheunert 376.
 — A. 448, 450, 463, 477, 477,
483.
 Schick, B. 548, 552, 554, 555,
560, 597.
 Schiebler, W. **268**.
 Schiebllich, M. 450, 477, **483**.
 Schieck 5, **78**.
 Schindler 92, 96, 103, 119, 120.
 Schittenhelm, A. 449, **483**,
 603, 605, 606, **616**.
 Schleich 115, **136**.
 Schlemmer 608, **616**.
 Schliephake, O. 159, **268**.
 Schlimpert 391.
 Schloß 547.
 — M. **559**.
 — O. M. **560**.
 Schloßberger, H. 88, 103, 105,
 107, 108, 109, 110, 111,
 121, 129, **130**, **136**.
 Schmal 400.
 Schmaus 420, **434**.
 Schmidding 342.
 Schmidt, A. 170, 268.
 — H. 101, **126**.
 — M. B. 421.
 Schmidtman, M. 188, 239,
268.
 Schmitz 4, 91, 406, 407, 434.
 — Eugen 78.
 — K. E. F. **136**.
 — P. **289**.
 Schmorl 397, **434**.
 Schneider 57.
 Schneiders 342.
 Schnieder, E. A. 9, 25, 26, **78**.
 Schnitter 119, **136**.
 Schnürer 43, 47, 78, 86, **136**.
 Schoaf **268**.
 Schoeberl, A. 275, 276, **295**.
 Schoeller, W. 501, 516, **534**,
536.
 Schoen 305, 307, 308, 310, 311,
 313, 314, 324, 326.
 — R. 309.
 Schoenebeck, O. v. **291**.
 Schoenes 209, **268**.
 Schöpp, K. **481**.
 Schonbye, N. **479**.
 Schoof, F. 338, **375**.
 Schrader, Heinrich 55, **78**.
 Schreiber, E. **560**.
 — O. 15, 19, 20, **78**.
 Schrenk, H. H. **270**.
 Schröder 4, 8, 17, 18, **78**,
 107.
 — E. C. **78**.

- Schroeder, G. 136.
 Schrötler 4.
 Schüller, J. 283, 295.
 Schürmann, Paul 23, 78.
 Schütz 2, 10, 11, 15, 16,
 17, 31, 46, 72, 80, 248,
 268.
 Schultz, F. 456, 484.
 — M. P. 578.
 Schultzik 339, 375.
 Schulz, O. 450, 483.
 Schwabacher 91, 92, 94, 119.
 Schwalbe, J. 115, 136.
 Schwartz 113, 189, 303, 304,
 305, 321, 325.
 — Ph. 125.
 — S. M. 268.
 Schwarz 5, 7, 65, 170, 175,
 342.
 — E. 616.
 — I. 582.
 — L. 268.
 Schweinburg, F. 585, 616.
 Schweinitz, v. 10.
 Schwenk, E. 509, 536.
 Schwerdtfeger, H. 507, 536.
 Scomazzoni, T. 598, 616.
 Scott 395, 452, 464.
 Seeliger 55, 78.
 Seelkopf, K. 215, 263.
 Segale 577, 616.
 Segall, J. 287, 295.
 Segre, R. 605, 616.
 Seidel 91, 105, 123, 128.
 Seidell 376, 381.
 Seiffert 12, 78.
 — G. 86, 91, 136.
 — W. 91, 96, 115, 118, 120,
 136, 137.
 Seiler 107.
 Seitz, A. 136.
 — L. 536.
 Seligmann, E. 29, 115, 136.
 Selter, H. 4, 5, 6, 11, 12, 13,
 15, 18, 21, 22, 24, 25, 29,
 78, 115, 136, 302.
 Selye 434, 495.
 Serbonnes, de 5, 65.
 Serra-Costa 312.
 Severin, S. A. 91, 137.
 Sewall 26, 78.
 Shaffer 523.
 — Ph. A. 284, 296, 536.
 Shailer, L. 124.
 Shanks, P. L. 30, 73.
 Shéarer, C. 469, 483.
 Shelly 354, 375.
 Sherman 472.
 — E. 480.
 — H. C. 458, 459, 477, 478.
 — Pappenheimer 419, 423.
 Sherwin, C. F. 284, 294.
 — C. P. 295.
 Shiga 497.
 Shigk, K. 78.
 Shinea 410.
 Shiple, G. J. 294, 295.
 — I. 284.
 Shipley, P. G. 378, 381, 419,
 423, 482.
 Shipp 400.
 Shiuza 410.
 Shoji, Y. 285, 295.
 Sickenberg 388, 434.
 Siebert, C. 177, 268.
 — F. 465, 483.
 Siemens-Schuckert 342.
 Sikl, H. 184, 268.
 Silberschmidt 78.
 — W. 564, 616.
 Silberstein 507.
 Silbey, W. K. 98, 137.
 Simmonds 378, 381, 418, 419,
 423, 444.
 — N. 482.
 Simnitzkaja 398.
 Simnitzki 403.
 Simola 397, 435.
 Simon, Cl. 305, 323.
 Simoni 92, 135.
 — de 92, 137.
 Simonnet, H. 276, 290, 400,
 403, 417, 435.
 Simonson, E. 286, 295.
 Simpson 430, 496, 497.
 — M. E. 533.
 Sklianskaja 180, 268.
 Skinner, W. W. 157, 262.
 Sleswijk 355.
 Sliwensky, M. 112, 137.
 Slotta 518.
 Sluiter, E. 277, 295.
 Slyke, D. D. van 361, 375, 495,
 521.
 Smith 193, 196, 268, 373, 398,
 413, 417, 444, 461, 504.
 — A. R. 268.
 — E. L. 478.
 — F. 480.
 — H. H. 478.
 — Karl W. 126.
 — M. E. 457, 483.
 — M. I. 483.
 — M. J. 536.
 — R. G. 295.
 — S. L. 477.
 — Th. 13, 15, 78, 79, 106.
 Smitt 92.
 Smolczyk, E. 171, 268.
 Smullen, J. J. 496, 536.
 Smyth, jr. H. F. 195, 268.
 So 597.
 Soames, K. M. 450, 483.
 Sobernheim 110.
 Söhngen, N. L. 93, 104, 105,
 123, 137.
 Söhnlein 91.
 Somers, P. P. 202, 269.
 Sommer, O. 252, 268.
 Somogyi, v. 216.
 — M. 523, 536.
 Sonnenberg 326, 327, 328.
 Sonnenschein, C. 97, 137.
 Soper 5, 79.
 Souba 403.
 Spahlinger 30, 79.
 — H. 30.
 — N. 30.
 Spain, W. C. 540, 541, 542,
 543, 546, 547, 549, 559,
 560.
 Speranskij 180, 268.
 Spethmann, H. 203, 268.
 Spichtin 431.
 Spindler-Engelsen, A. v. 89,
 104, 137.
 Spiro, P. 295.
 Spitta, O. 330, 375.
 Spohr, E. 507, 535.
 Ssawron 400.
 Stadler 407, 434.
 Stäubli 119.
 Stalskaja, D. L. 260, 264.
 Stamatelakis, A. 93, 105, 106,
 126.
 Stammers 399.
 Starling 523.
 — E. W. 485.
 — W. W. 532.
 Stather, F. 521, 531.
 Stazzi 64.
 — C. 614.
 — P. 566.
 Steenbock 378, 379, 381, 386,
 439.
 — H. 446, 483.
 Stefansky, W. K. 97, 137.
 Steggewentz, D. 89, 104, 137.
 Steinfeld 306, 308.
 Steiner 572.
 — Wourlisch, A. 555, 559.
 Stenström, Olaf 17, 77.
 Stephenson, M. 439, 483.
 Stepp 385, 407, 413, 424, 431,
 435.
 — W. 439, 477, 483, 485, 534.
 Stern 406, 490.
 — L. 536.
 Sternad, F. 295.
 Sternberg 12, 27, 84.
 Stevens 549, 560.
 — A. M. 351, 375.
 Stevenson, S. G. 478.
 Stewart, F. W. 24, 25, 28, 76.
 Stock 178.
 Stockard, C. R. 505, 536.
 Stocké, A. 247, 268.
 Stockern, F. 156, 268.
 Stoeltzner 406, 416, 420, 423,
 425, 426, 435.
 Störmer 432, 510.
 — I. 531.
 Stokes 303.
 Stoltz, F. 536.
 Stoltzenberg 435.
 Storm van Leuwen, W. 240,
 268.
 Stotzer 530, 536.

- Stovarsol 298.
 Straßburger 92.
 Strasser 308.
 Strassi 53.
 Strassmann, E. 209, **268**.
 Straub, A. A. 338, 339, **373**.
 — W. 489.
 Strauch 115, **137**.
 — C. Burkart 307.
 Straus 567.
 — H. W. 551, 552, 555, **560**.
 Strauß 414, **435**, 566.
 — W. 13, **79**, 107, **128**, **137**.
 Streng, Osv. 28, **79**.
 Strongeways, W. I. 283, **290**.
 Stuart 427.
 Stüber, K. 147, 209, 210, **268**.
 Sudendorf 197, 252, **268**.
 Süßtrunk, M. 197, 208, **259**.
 Suhrmann 413.
 Sukai 564.
 Sullivan, M. X. 466, 504, **536**.
 Sultzberger 301, 312.
 Sulzberger, M. B. 555, **560**.
 Sun, Yun Chan 107, **137**.
 Sunderlin, G. 477, **483**.
 Sure, B. 410, 413, 428, 452, 453, 461, **483**.
 Susman 412.
 Sutherland, P. L. 98, **137**.
 Suzuki 472.
 Svedberg 520, **536**.
 Svirbely 468, **484**, **531**.
 Sweany, H. C. 86, 109, **137**.
 Sweeny, M. A. 97, **138**.
 Swift, H. F. 577, 578, **616**.
 Swingle, W. W. 491, **536**.
 Symanski, H. 169, **268**.
 Szalais, Eugen **79**.
 Sztatmary 598.
 Szent-Györgyi, A. v. 400, 426, 435, 463, 467, 468, 484, 491, **531**, **536**.
 Szymonowicz, L. 486, **536**.
- Tacharow 571, **616**.
 Tagaya 399.
 Takahashi 470.
 Takamine, J. 486, 490, **536**.
 Taliaferro 549, **559**.
 Tamburini, G. 200, **259**.
 Tanner, F. W. 468, 469, 474, 484.
 Tarrasevitsch 7, **75**.
 Tarnopolskaja, M. E. **264**.
 Taute, M. 91, 96, 99, 122, **138**.
 Tavel 82, **124**.
 Taylor 427.
 Teague, M. C. 358, **373**, **375**.
 Teleky, L. 156, 162, 178, 180, 194, **268**, **269**.
 Tendick 312.
 Terre 98, **124**, **125**.
 Terres, E. 337, **375**.
- Testoni, P. 107, **135**.
 Teutschländer, O. 53, **79**.
 Tezner, O. **560**.
 Thalheim 115, **136**.
 Thamann, F. 181, **264**.
 Thant, U. 477, **484**.
 Thayer, S. A. 515, **532**, **535**.
 Thaylor 477.
 — F. W. 484.
 — J. 484.
 Thevet 243.
 Thiele 343.
 — I. H. 562, 600, 604, **616**.
 Thies **530**.
 Thjötta 476, **484**.
 Thierfelder 395, 405.
 Thillot 405.
 Thoenes 420, **435**.
 Thomann, G. **483**.
 Thomas, E. 390, 391, 425, **431**.
 Thomassen 10, **79**.
 Thompson 343, 361, **372**, 507.
 — H. **531**.
 — J. W. **295**.
 — R. J. 248, **269**.
 Thomson 174, 495.
 — D. L. **532**, **536**.
 — H. M. 100, **137**.
 — R. M. **261**.
 Thormann 209, **269**.
 Throne 554, 556, **560**.
 Thunberg, T. 276, 282, **295**.
 Tice 543, 552.
 Tiedemann, H. J. 24, **70**, **79**, 87, 90, 92, 104, 120, **137**.
 Tillmans, I. 400, **435**, 464, 465, 466, 467, 475, **484**.
 Tischitz 295.
 Titze, C. 11, 14, 16, 17, 43, 44, **79**, **80**.
 Tixier 317.
 Tobler, M. 91, 104, 137.
 Toda, S. 275, **295**.
 — Tadao 106, **137**.
 Todd, E. W. 112, **137**.
 Töppich, G. 109, **137**, 606.
 Tojofoku 7, **69**.
 Topley, C. 593, 594, 595, 596, **616**.
 Torigoe, M. **536**.
 Torri, G. C. 96, 119, 120, **137**.
 Tortelli 448.
 Townsend, C. T. 91, **137**.
 Toyoda 100, 101, **124**.
 Trabattoni 584.
 Trail 410.
 Trantenroth, A. 83, 88, 92, 116, **126**.
 Traum, J. 18, **69**.
 Tréfouel, Herr und Frau 300.
 Treibmann, E. 287, **295**.
 Treichel, O. **269**.
 Trendelenburg 488, 489, 501.
 — P. **530**, **536**.
- Trepiccioni 4, **79**.
 Trommer 497.
 — A. 198, **269**.
 Trost 32.
 Trudeau 4, 10, 21, **79**.
 Truffi 314, 315, 317, 323, 325.
 Tschernikoff, A. M. 193, **269**.
 Tscherning 515.
 Tschesche, R. 446, 455, 456, 460, **484**.
 Tsukano, M. 276, **295**.
 Tsuki 403.
 Tuft, L. 549, 550, 554, 555, **560**.
 Tunncliffe, H. E. 273, 275, 276, **290**, **295**, 321, 408.
 Turdeau 11, **64**.
 Turnau, R. **374**.
 Tweedy, W. R. 495, 496, **536**.
 Twort, C. C. 90, 112, **137**, 565, **616**.
 Tyson 417.
- Ufferduzzi 97, **125**.
 Ugriumow 395, 396.
 Uhlenbrook 4, **79**.
 Uhlenhuth, P. 2, 4, 8, 11, 12, 13, 14, 18, 23, 24, 28, 29, **79**, 104, 114, 115, **137**, 318, 568.
 Uhlmann 53.
 Unger, L. J. **480**.
 Ungermann 8.
 Unna 97, **130**.
 Urbain 111.
- Vaisman 307, 313.
 Valcarenghi 568.
 Valdecasas, J. 277, **296**.
 Valente, Pulido 572, **616**.
 Valentin 393.
 Valentine, F. C. O. 580, **616**.
 Vallée, F. 6, 12, 13, 15, 16, 17, **77**, **79**, **80**, 585.
 Valtis, J. 9, 26, **80**, 92, 111, 115, 118, 121, **125**, **133**, **134**.
 Vander Veer 540, 541, 542, 543, 546, 549, **559**.
 Vandremere 29, **80**.
 Varela 285.
 — K. 279, **295**.
 Vasarhély 403.
 Vasilico **433**.
 Vaubel 468.
 Vaughan 600.
 Vauris 310.
 Vedder 164, 410, 413.
 Veen, A. G. van 455, **484**.
 Veer s. Vander.
 Velde, G. van der 18, **80**.

- Veler 532.
 Velhagen jr. K. 212, 269.
 Velicogna, A. 200, 269.
 Venulet 395.
 Verber, T. 317.
 Vercellana, G. 115, 138.
 Verdina, C. 24, 29, 80.
 Verge 111, 584.
 Verzár 403, 405, 429, 430, 435.
 Vestea, di 8, 74.
 Vettors 29.
 Vialard, S. 118, 134.
 Vickery, H. B. 477, 482.
 Victor 4.
 Vierling, K. 86, 91, 93, 101, 105, 123, 138.
 Viets, W. 107, 138.
 Vignano, L. 583.
 Vigneaud, V. du 520, 534, 537.
 Vilar, A. 279, 295.
 Villejean 306, 308, 311.
 Vincent 394, 405.
 — S. 503, 535.
 Virchow 419, 422, 435.
 Vita, N. 170, 269.
 Vivario 280, 295.
 Viziano, A. 269.
 Vlahuta, E. 468, 484.
 Voegtlin, C. 272, 281, 282, 283, 285, 292, 295, 296, 504.
 Vogel 80.
 Vogl 48, 49.
 Vogt 418.
 — -Möller 408, 435.
 Voigtmann 341.
 Volk 5, 8, 9, 10, 25, 72.
 Voß, H. E. 535.
 Vulpian, A. 486, 536.

 Waage 346.
 Wachtel 342.
 Wadehn, F. 507, 534.
 Waelsch, H. 283, 296.
 Wagner-Jauregg, Th. 455, 457, 459, 480, 481, 484.
 Wahle 175, 269.
 Waite, C. P. 217, 266, 268, 269, 270.
 Wald 97.
 Waldschmidt-Leitz, E. 280, 296, 435.
 Walker 97, 106, 116, 197, 281, 441, 442.
 — A. W. 130.
 — E. 274, 296.
 — E. L. 138.
 — G. 138.
 — O. 445, 479, 481.
 — S. 274, 293.
 — W. J. G. 269.
 Wallen-Lawrence, Z. 500, 532.
 Wallgreen, Arvid 25, 80.
 Walther, K. 104, 138.
 Walton 356, 375.
 Walzer, M. 547, 553, 557, 558, 560.
 Warburg, O. 345, 375, 402.
 Ward 175, 180.
 — H. K. 28, 81.
 — R. V. 267.
 Wassermann 299, 316, 317.
 Watanabe 97, 138.
 Waterman, R. E. 456, 459, 484.
 Watson 568.
 Webb, C. B. 21, 22, 80.
 Weber 83, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 104, 116, 122, 223, 248.
 — A. 11, 14, 16, 17, 43, 44, 80, 138, 284, 290.
 — H. H. 269.
 Webster 381.
 — B. 536.
 — T. A. 446, 451, 478, 483.
 Wechsberg 607, 608.
 Wechselmann 560.
 Wedroff, N. S. 234, 269.
 Wegelin 80, 431.
 Weger, A. M. 178, 269.
 Wehefritz, E. 500, 536.
 Wehrmann, F. 337, 375.
 Weichardt 152, 298, 538.
 — W. 269, 285, 288, 296, 476, 484, 600, 603, 605, 606, 616, 617.
 Weidlich 507.
 — G. 484.
 — H. A. 531.
 Weil 88.
 — Jean Albert 568, 616.
 Weinberger, E. 296.
 Weinstock 423, 427, 432.
 — M. 446, 480.
 Weise, V. 200, 237, 269.
 Weiske 414.
 Weiß 521, 523.
 — E. 533.
 Welander 324.
 Weld 427.
 Wellmann 97, 127.
 Wendel, W. B. 231, 269.
 Wenkebach 408.
 Went 429, 435.
 Wenzel, J. 185, 227, 244, 248, 249, 269.
 Werkman 477.
 Werkmann, C. H. 483.
 Wermuth 424.
 Wernecke 375.
 Wertheimer, E. 275, 276, 289.
 Werther (Dresden) 61.
 Westenbrink 408, 433.
 Westenhofer 7, 80.
 Westenrijk, N. van 29, 80.
 Westermann, B. D. 287, 296.
 Wethmar 18, 24, 73.
 Weygandt 572.
 Weyrauch, F. 180, 269.
 Wheeler, A. G. 454, 480.
 Wherry, W. B. 97, 138.
 White 202, 343.
 — J. L. 269.
 — W. Ch. 138.
 Wichmann, P. 21, 22, 23, 52, 81.
 Widal 581.
 Widmer 430.
 Wieland, H. 446, 484.
 Wielaskowski, M. 481.
 Wiesner 584.
 Wildiers 468, 469.
 Wilke, W. 374.
 Wilkins 410.
 Williams 404.
 — G. Z. 462, 484.
 — J. W. 275, 296.
 — R. R. 456, 459, 484.
 — W. W. 21, 22, 80.
 Willis, Henry Stuart 9, 25, 26, 81, 604.
 Wills, F. F. 112, 138.
 Willstaetter 377, 381.
 Wilson 303.
 — E. D. 361, 375.
 Wilton 391, 397, 400, 435.
 Windaus 376, 420.
 — A. 446, 447, 448, 450, 451, 455, 456, 457, 470, 472, 480, 484.
 Windisch 468.
 Winter, K. A. 277, 296.
 Winterstein, A. 441, 442, 445, 481, 484.
 Wintersteiner, O. 520, 534, 537.
 Wintz, H. 536.
 Winzer, K. 261.
 Wipler, L. 155, 269.
 Wirick, A. M. 478.
 Wirth 153.
 — F. 259, 269, 364, 375.
 — Wolfgang 144, 145, 146, 220.
 Witebsky 548, 559.
 Witherspoon 375.
 Witt 244.
 Wladimiroff 597.
 Wölfer 314.
 Wohlgemuth, J. 296.
 Wolbach 417, 418.
 — S. B. 97, 138.
 Woldrich, A. 184, 269.
 Wolf 184.
 — L. 267.
 — P. M. 269.
 Wolff 391, 435.
 — C. H. L. 284, 296.
 — G. 335, 375.
 — H. 105, 106, 124, 138.
 Wolinskij, A. 156, 270.
 Wolters, F. 240, 270.
 Woollard 406.
 Wu Lien Teh 397.
 Wurmser, René 276, 296.

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Yamanouchi 319. | Zarnsky 559. | Zironi, A. 561, 567, 572, 574, |
| Yant, W. P. 167, 196, 199, | Zechmeister, L. 445, 484. | 581, 582, 584, 591, 597, |
| 217, 266, 268, 269, 270, | Zechnowitzer, M. 107, 138. | 598, 599, 604, 605, 606, |
| 350, 352, 355, 356, 361, | Zeller, H. 19, 81. | 608, 609, 613, 617. |
| 363, 373, 375. | Zenklusen, A. 530, 537. | Zlatogoroff, S. 107, 138. |
| Yaoi 408. | Zernik, F. 142, 144, 149, 154, | Zollinger, F. 207, 270, 307, |
| Yernaux 302. | 173, 198, 250, 262, 270, | 308. |
| Young, H. H. 92, 138. | 339, 345, 350, 373. | Zondek, B. 496, 497, 498, 499, |
| Yovanovitch 321. | Zeuner 12, 13, 15, 81. | 500, 501, 502, 503, 504, |
| | Ziegner, E. v. 512, 532. | 505, 508, 525, 530, 531, |
| | Ziehl 83, 84, 85. | 537. |
| Zadek 24, 29, 81. | Ziemann 7, 81. | Zucker, T. F. 446, 484. |
| Zangger, H. 159, 172, 176, 177, | Zilva, S. S. 400, 433, 467, 478. | Zuelzer, G. 520, 537. |
| 178, 179, 202, 207, 210, | Zimmermann, E. 176, 267. | Zunz, E. 279, 296. |
| 231, 237, 238, 244, 270. | Zinsser, H. 24, 25, 28, 81. | Zwick 15. |

- Blutdrüsen, fetale 391.
 — Hunger, bei 394.
 — ontogenetische Entwicklung 389.
 — Winterschlaf, im 394.
 Blutgasanalysen, Garagenarbeitern, bei 365.
 — Verkehrspolizisten bei 361.
 Blutgifte, gasförmige 143.
 Bovovaccin, nach v. BEHRING 10, 15.
 — Menschenpathogenität 16.
 — Schutzwirkung 16.
 — Virulenz 16.
 Brenngase 238.
 Brennstoffe des Autos, Äthylbenzin 331.
 — — Antiklopfmittel 331, 341.
 — — Benzinvergiftung 331, 339.
 — — Benzol 331, 336.
 — — Bleibenzin s. Äthylbenzin 332.
 — — Bleitetraäthyl 331.
 — — Homogenität des Gemisches 335.
 — — Kohlenwasserstoffe 331, 333, 337.
 — — Wirkung, allgemeine 331.
 Bromaceton 143.
 Bromacetophenon 228.
 α -Brombenzylcyanid 211.
 Bronchialasthma, Erblichkeit 540.
 Brucella-Infektionen 574.
 Brunststadien 513.
 Butylacetat 247.
- Cadmium 175.
 Calcinosefaktor 420, 427.
 Campherdämpfe 236.
 Carburator, des Automotors 334, 340.
 Carotine 376, 377, 385, 438.
 CASONI-Reaktion, bei Rundwürmchen 549.
 Chinone 212.
 Chlor 143, 154, 237.
 Chloraceton 152.
 Chloracetophenon 227.
 Chlorameisensäureester 221.
 Chlordinitrobenzol 234.
 Chlornitrobenzol 233.
 Chloroform 150, 203.
 Chlorophyllgehalt und Carotin 441.
 Chlorpikrin 144, 232.
 Chlorsulfonsäureester 220.
 Chlorvinylarsine 163.
 Cholesterin, Aktivierung 446.
 — Konstitution 446.
 Cholera 575.
 Chromdämpfe 181.
- Corporin 519, 528.
 Corpus luteum 517, 528.
 — — Darstellung der Hormone 519.
 — — Hormone des 517.
 — — mucifizierendes Hormon 519, 528.
 Cortin 491, 524.
 Corynebakterien 587.
 Cyanverbindungen 230.
 Cyanwasserstoff 230.
 Cylohexan 191.
 Cystein 274.
 — Antoxydation 275.
 — Potential des 275.
 — Reduktion und Oxydation 274.
 Cystin, Ausscheidung des 284.
- Dämpfe, schädliche s. Gase.
 Detoxin 287.
 Diäthyläther 215.
 Dibromdiäthylsulfid 219.
 Dichloracetylen 210.
 Dichloräthylen 208.
 Dichlordiäthylsulfid 144, 217.
 Dichlorhydrin 215.
 Difluordichlormethan 204.
 Dimethylsulfat 220.
 Dioxan 199.
 Diphenylaminoarsinchlorid 166.
 Diphenylarsinchlorid 143, 164.
 Diphenylarsinsäure 164.
 Diphtherie 582.
 Divinyläther 216.
 Durchseuchungsschutz 6, 7, 27 (s. auch Tuberkuloseimmunität).
- Eisencarbonyl 183.
 Ekzem, alopathisches 539.
 — — Erblichkeit 543.
 Embial 304.
 Empfänglichkeitssteigerung 610.
 Empfindlichkeit, aktive anaphylaktische 539.
 — — alopathische 539.
 — — spezifische 538.
 Encephalitis-Virus 584.
 Endocarditis lenta 587.
 Enteritis, chronische, der Rinder 565.
 — — sog. hypertrophische 90.
 Entgiftungspaarung 283, 284.
 Epidemiologie, experimentelle (TOPLEY) 593.
 Epidemischer Koeffizient 594.
 Equilenin 511, 516.
 Equilin 510, 526.
 Ergosterin 446, 470.
 — bestrahltes 377.
 — Eigenschaften 448.
- Ergosterin, Gebärmutterwachstum 514.
 — Konstitution 446.
 — Umwandlung in Vitamin D 447, 451.
 — Vorkommen 448.
 — Wellenlänge, Einfluß der 451.
 Erkältung 588.
 Erysipel 587.
 Essigsäureäthylester 222.
 Essigsäureisoamylester 223.
 Essigsäuremethylester 222.
 Explosionsgase 239.
- Faktor X 476.
 — Y 461, 474.
 Feminin (FELLNER) s. Follikelhormon.
 Flavine 457—459, 473.
 Fleckfieberinfektion, bei Pferden 596.
 Fluor 155.
 Fluorwasserstoff 154, 240.
 Folliculin s. Follikelhormon.
 Follikelhormon 429, 505, 516.
 — Bestimmung, biologische 512.
 — — colorimetrische 511.
 — Darstellung 513.
 — Eigenschaften 508.
 — Einheit 512.
 — Konstitution 505.
 — — und Wirkung 514.
 — Schwangereharn, im 508.
 — Übersicht 524.
 — Vorkommen 507.
 Follikelhormonhydrat 509, 526.
 Follikelreifungshormon 496.
 Frühjahrsmüdigkeit 463.
 Furan 198.
 Furfurol 227.
 Furunkulose, Empfänglichkeit bei 587.
- Garagen, Hygiene der 365.
 — Verunreinigungen der Luft 362.
 Gase, schädliche 141.
 — — Acridin 235.
 — — Acrolein 226.
 — — Adamsit 166.
 — — Alkohole, niedere 143.
 — — Allylalkohol 215.
 — — Ameisensäureester 221.
 — — Amine, aromatische 234.
 — — Aminverbindungen, aromatische 143.
 — — Ammoniak 143, 159.
 — — Amylnitrit 221.
 — — Anilin 234, 252.
 — — Antimongruppe 166.

- Gase, schädliche, Arsenstaub 161.
 — — Arsentrioxyd 163.
 — — Arsenverbindungen 143, 160.
 — — Arsenwasserstoff 143, 151, 161.
 — — Äthylbenzol 196.
 — — Äthylenchlorid 205.
 — — Äthylenchlorhydrin 215.
 — — Äthylenoxyd 197, 251.
 — — Ätzgase 143, 249.
 — — Auspuffgase 238, 311f.
 — — Behandlung der Vergiftungen 254.
 — — Benzin 185.
 — — — allgemeine Giftwirkung 186.
 — — — Blutbild 187.
 — — — chronische Vergiftung 189.
 — — Benzochinon 212.
 — — Benzol 143, 192.
 — — Benzylacetat 225.
 — — Bestimmung, analytische der 153.
 — — „Blaukreuz“gase 249.
 — — Blausäure 143, 150, 251.
 — — Bleidämpfe 143, 180.
 — — Blutgifte 143.
 — — Bromaceton 143.
 — — Bromacetophenon 228.
 — — α -Brombenzylcyanid 211.
 — — Campher 236.
 — — Cellosolve 217.
 — — Chinone 212.
 — — Chlor 143, 154, 237.
 — — Chloraceton 152.
 — — Chloracetophenon 227.
 — — Chlorameisensäureester 221.
 — — Chlordinitrobenzol 234.
 — — Chlornitrobenzol 233.
 — — Chloroform 150, 203.
 — — Chlorpikrin 144, 232.
 — — Chlorsulfonsäureester 220.
 — — Chlorvinylarsine 163.
 — — Chromdämpfe 181.
 — — Cyanverbindungen 230.
 — — Cyanwasserstoff 230.
 — — Cyclohexan 191.
 — — Diäthyläther 215.
 — — Dibromdiäthylsulfid 219.
 — — Dichloracetylen 210.
 — — Dichloräthylen 208.
 — — Dichlordiäthylsulfid 144, 217.
 — — Dichlorhydrin 215.
 — — Difluordichlormethan 204.
 — — Dimethylsulfat 220.
- Gase, schädliche, Dioxan 199.
 — — Diphenylaminoarsinchlorid 166.
 — — Diphenylarsinchlorid 143, 164.
 — — Diphenylarsinsäure 164.
 — — Divinyläther 216.
 — — Einteilung 142.
 — — Eisenkarbonyl 183.
 — — Erkennung 255.
 — — erstickende 143, 249.
 — — — Behandlung 254.
 — — Essigsäureäthylester 222.
 — — Essigsäureisoamylester 223.
 — — Essigsäuremethylester 222.
 — — Explosionsgase 239.
 — — feuerlöschende 243.
 — — Filtergeräte gegen 257.
 — — Fluor 155.
 — — Fluorwasserstoff 154, 240.
 — — Furan 198.
 — — Furfurol 227.
 — — Gasschutz 256.
 — — Gehörgang, Eindringen durch den 153.
 — — „Gelbkreuz“gase s. Dichloräthylsulfid.
 — — Giftgase 143.
 — — Giftwirkung, Bewertung der 149.
 — — „Grünkreuz“gase s. Phosgen.
 — — Halogene 154.
 — — halogenierte Kohlenwasserstoffe 143, 150, 200, 211.
 — — Halogenverbindungen, anorganische 154.
 — — — organische 143.
 — — Jodessigsäureäthylester 226.
 — — Kälteindustrie 248.
 — — Kampfstoffe, chemische 249.
 — — Kohlendioxyd 143, 171, 337, 339.
 — — Kohlenoxyd 143, 150, 167, 238, 333, 341.
 — — Kohlenstoffgruppe 166.
 — — Kohlenwasserstoffe, aromatische (Benzolreihe) 143, 192, 243.
 — — — flüchtige, aliphatische 143.
 — — — gesättigte der Paraffinreihe 185.
 — — — ungesättigte 190.
 — — Kunstseidenherstellung und 237.
- Gase, schädliche, Kupfer-Ammoniakverbindung 176.
 — — Leuchtgas 238.
 — — Lewisit 163.
 — — Lösungsmittel und 244.
 — — magnesiumoxydhaltige Nebel 174.
 — — Manganstaub 182.
 — — Metallgruppe 143, 174.
 — — metallorganische Verbindungen 143.
 — — Methan 143, 185, 337, 339.
 — — Methylalkohol 213.
 — — Methylchlorid 202.
 — — Methylenchlorid 202.
 — — Methylglykolacetat 224.
 — — Mischungen verschiedener 236.
 — — Monochloräthylen 208.
 — — Nachweis, in der Luft 152.
 — — Naphthalinreihe 196.
 — — Naphthene 191.
 — — narkotische 143.
 — — Nebel, künstliche 239, 241.
 — — — natürliche 240.
 — — Nickelcarbonyl 183.
 — — Nicotin 235, 253.
 — — Nitrite 143.
 — — nitrose Gase 159.
 — — Nitroverbindungen, aliphatische 232.
 — — — aromatische 143, 232.
 — — Osmiumtetroxyd 184.
 — — Oxalsäure 229.
 — — Ozon 154.
 — — Paraffin-Spritzmasse 190.
 — — Pentachloräthan 208.
 — — Perchloräthylen 210.
 — — Phenole 211.
 — — Phosgen 143, 418, 150, 152, 172, 229.
 — — Phosphorverbindungen 143, 159.
 — — Phosphorwasserstoff 160.
 — — Pyridin 235.
 — — Quecksilberdämpfe 143, 176.
 — — radioaktive Substanzen 184.
 — — Rauchgase 242.
 — — Reizgase 143, 249.
 — — — Behandlung 254.
 — — Reizschwelle 148.
 — — resorptiv wirksame 150.
 — — Sättigungskonzentration 250.
 — — Sauerstoff 154.
 — — Säurechloride 229.
 — — Säuredämpfe 143.

- Gase, schädliche, Schädlingsbekämpfung durch 250.
 — — Schutz (s. Gasschutz) 256.
 — — Schwebstoffe 250.
 — — Schwefeldioxyd 157, 240, 253.
 — — Schwefelkohlenstoff 143, 199.
 — — Schwefelverbindungen flüchtige 155.
 — — Schwefelwasserstoff 156.
 — — Siliciumverbindungen 173.
 — — Stickstoff 143.
 — — Stickstoffgruppe 158.
 — — Strömungsapparatur für 144.
 — — Sulfurylchlorid 158.
 — — Teerdämpfe 243.
 — — Tellurverbindungen 156.
 — — Tetraäthylblei 181.
 — — Tetrachloräthan 154, 206, 247.
 — — Tetrachlorkohlenstoff 203.
 — — Thionylchlorid 155.
 — — Tierversuche 144.
 — — Titanchlorid 181.
 — — Tödlichkeitsprodukt 149.
 — — Toluidin 235.
 — — Toluol 196.
 — — Toluylendiamin 235.
 — — Trichloräthan 206.
 — — Trichloräthylen 209.
 — — Übersicht 255.
 — — Unerträglichkeitszahlen 149.
 — — Versuche am Menschen 148.
 — — Vorkommen 255.
 — — Vulkangase 236.
 — — Wasserstoff 143.
 — — Wirkung, allgemeine 153.
 — — Wirkungsprodukt 149.
 — — Zinkgruppe 174.
 — — Zinnverbindungen 179.
 — — Zusammensetzung 255.
 Gase, übelriechende 237.
 Gasmasken 257.
 Gasschutz 256.
 — Einzelschutz 257.
 — Sammelschutz 258.
 Gasschwaden, unsichtbare 250.
 Gasvergiftungen, Behandlung von 254.
 Gaswolken, sichtbare 250.
 Geflügelcholera 576.
 Geronsäure 440.
 Gießfieber 174, 183.
 Glutathion 271.
 — Arsenvergiftung, Bedeutung für 282.
 — Atmungsfunktion der Erythrocyten und 278.
 — Bestimmung in den Organen 273.
 — Blausäurevergiftung, Bedeutung für 282.
 — Diabetes und Gehalt an 279.
 — Eiweißstoffwechsel 280.
 — Entgiftung, 282.
 — Gehalt in den Organen 273.
 — Glykolyse, aerobe 279.
 — Hämoglobin und 278.
 — Katalase, Aktivierung der 278.
 — Keratinisierung und 281.
 — Kohlehydratstoffwechsel 278.
 — Konstitution 272.
 — Methylglyoxal, Umwandlung des 279.
 — Nebenniere, in der 273.
 — pathologische Zustände mit Abnahme des 285.
 — Stärkespaltung und 279.
 — Verbreitung 273.
 — Wismutwirkung, Rolle bei der 321.
 — Zellatmung, Beteiligung an 277.
 — Zellteilung und 280.
 — Zookinase und 280.
 Hahnenkammtest 515, 516.
 Halogene 154.
 Halogenierte Kohlenwasserstoffe 143, 150, 200, 211, 246.
 Halogenverbindungen, anorganische 14.
 — organische 143.
 Hämoglobin, Affinität zu CO 346.
 Hautallergie s. Kontakt-Dermatitis.
 Hautfaktor s. Vitamin H.
 Hauttuberkulose 589.
 Heilmittel-Allergie 539, 553.
 Heufieber,
 — Anamnese bei 546.
 — geographische Faktoren bei 542.
 Hexuronsäure 463.
 „Himmelsschrift“ 241.
 Hormone, Ähnlichkeit mit Vitaminen 387.
 — Biologie 383, 485, s. auch Blutdrüsen.
 — fetale 390.
 — physiologische Beziehungen zu Vitaminen 388, 485.
 Hormone, Riesenformen der Reptilien 388.
 — Übersicht 524 f.
 — Unterschiede gegen Vitamine 387, 389, 392, 485.
 Hunger, innere Sekretion und 393.
 — Stoffwechsel bei 395.
 — Winterschlaf 393.
 Hyperavitaminose, Thymusatrophie nach 427.
 Hyphepilz-Infektion 572.
 Hypophysen-Hinterlappen, Hormone des 503, 526.
 Hypophysen-Vorderlappen, Adenom des 416.
 — Hormone des 496—501, 524.
 Hypophysen-Zwischenlappen, Hormon des 501, 526.
 Immunität, s. auch Tuberkuloseimmunität.
 Inertel 247.
 Infektion, latente 593, 596.
 Infektionsimmunität, Tuberkulose und 8.
 Inhalationsgifte s. Gase.
 Innere Sekretion, Hunger und 393.
 Insulin 519, 528.
 — Bestimmung, biologische 523.
 — Darstellung 523.
 — Eigenschaften 522.
 — Konstitution 523.
 — als Reagin 549.
 — Standardeinheit 523.
 — Vorkommen 518.
 Intermedin 501, 526.
 — Bestimmung, biologische 502.
 — Darstellung 503.
 — Eigenschaften 502.
 — Vorkommen 501.
 Interrenin s. Cortin.
 Joachimsthaler Bergkrankheit 184.
 Jod-Chinin-Wismut 302.
 Jodessigsäureäthylester 226.
 Jodhaltige Eiweißkörper 495.
 JOHNScher Bacillus 565.
 β -Jonon.
 Kälberpneumonie, Schutzimpfung bei 53.
 Kalkstickstoff 232.
 Kaltblütertuberkelbacillen 98.
 Kampfgase 143, 148.
 Katelin-Impfung 19.
 Keimträgertum 593.
 Keratomalazie 416, 418.

- Kochscher Grundversuch 2, 4.
 — — Infektionsdosis 6.
 — — Intervall von Erst- und
 Reinfektion 6, 26.
 — — Reinfektion, Modifi-
 kationen der 5.
 — — Reinfektionsdosis 6.
 — — Reinfektionsherd 7.
 — — Überempfindlichkeit
 im 6.
 Kohlendioxyd 143, 171, 337,
 339.
 Kohlenoxyd 143, 150, 167,
 238, 333, 337, 341.
 — Einfluß auf den Menschen
 345—351.
 Kohlenoxydvergiftung, akute
 348.
 — chronische 354.
 Kohlenwasserstoffe, aromati-
 sche (Benzolreihe) 143,
 192, 243.
 — flüchtige alipathische 143.
 — gesättigte der Paraffin-
 reihe 185.
 — ungesättigte der Äthylen-
 und Acetylenreihe 190.
 Kontaktdermatitis 539, 551.
 — Behandlung, spezifische
 552.
 Kraftfahrwesen, Hygiene des
 328.
 Kraftwagen, geschlossener,
 Auspuffgase im 368.
 — Ventilation im 371.
 Kupfervergiftungen 175.

 Lactoflavin 458.
 Lebertran, standardisierter
 379.
 — Vitamine im 441, 448.
 Lepra 563.
 Leprabacillen 97.
 Leuchtgas, Entgiftung des
 238.
 Lewisit 163.
 „Line-test“-Methode bei
 Rachitis 450.
 Lösungsmittel, flüchtige 244.
 — Vergiftungen durch 245.
 Lumisterin 448.
 Luteinisierungshormon 496.
 Lycopin 440.

 Magnesiumoxyd 174.
 Malacie, fibroide 423.
 — osteoide 422.
 Malacien, Histopathologie der
 421.
 Manganvergiftung 183.
 Mangelkrankheiten 384.
 — aplastisch-konsumptive
 397.
 — Ätiologie, allgemeine 384.
 Mangelkrankheiten, Beriberi
 402.
 — Mindestdiäte, experimen-
 telle 384.
 — MOELLER-BARLOWSche
 Krankheit 397.
 — paraplasmisch-produktive
 415.
 — Pellagra 402.
 — Polyneuritis 405.
 — Rachitis 419.
 — Skorbut 397 f.
 — unspezifische Symptome
 386.
 — Unterschied gegen hormo-
 nale Störungen 392.
 — Vitamin-A-Mangel 416.
 Maul- und Klauenseuche 585.
 Mäusetypus 593.
 Medikamentöse Allergie 539,
 553.
 Menformon s. Follikelhormon
 505.
 Methan 143, 185, 337, 339.
 Methylalkohol, Dämpfe 213.
 Methylchlorid 202.
 Methylenchlorid 202.
 Methylglykolacetat 224.
 Milch, Untersuchung auf T.B.
 89.
 Milzbrand 582.
 — Schutzimpfung PASTEURS
 14.
 MOELLER-BARLOWSche Krank-
 heit 397.
 Monochloräthylen 208.
 Muthanol 303.
 Myasthenie, Nebennierenaus-
 fall und 407.
 Mykobakterien 90.

 Nahrungsmittelüberempfind-
 lichkeit 546.
 Naphthaline 196.
 Naphthene 191.
 Nebel, künstliche 239, 241.
 — natürliche 240.
 „Nebelsäure“ 241.
 Nebenniere, Hormone der 485,
 524.
 Nebenschilddrüse s. Parathor-
 mone.
 Neotropol 303.
 Neurotrophe Ektodermosen
 584.
 Nickelcarbonyl 183.
 Nicotindämpfe 235, 253.
 Nitrite, gasförmige 143.
 Nitrolacke 247.
 Nitroprussidnatriumreaktion,
 im Gewebe 271.
 Nitrose, Gase und Dämpfe 159.
 Nitroverbindungen, gasför-
 mige 143, 232.
 Novadrin 490.

 Oestrin s. Follikelhormon.
 Oestrusreaktion 505.
 Orris-Wurzel 544.
 Osmiumtetroxyd 184.
 Osteodystrophia fibrosa 426.
 Osteoporose, Malacie und 422.
 Ovarialhormone 505—514,
 526.
 Ovoflavin 458.
 Oxalsäuredämpfe 229.
 Oxytocin 503, 524.
 — Bestimmung, biologische
 — Darstellung 505.
 Ozon 154.

 Pallicid 301.
 Pankreas s. Insulin.
 Paraffin-Spritzmasse 190.
 Parathormon 425, 495, 524.
 — Darstellung 496.
 — Eigenschaften 495.
 Paratuberkelbacillen 90.
 Pasteurellose 594.
 Pellagra 402.
 — experimentelle 411.
 — Präventiv-Faktor 402, 411,
 438, 455.
 — Pigmentierung bei 412.
 — thymolymphatisches
 System bei 411, 414.
 Pentachloräthan 208.
 Perchloräthylen 210.
 Perniziöse Anämie 413.
 — — Vitamin-A-Mangel und
 418.
 Phenole 211.
 Phosgen 143, 148, 150, 152,
 172, 229.
 Phosphorverbindungen, gas-
 förmige 143.
 Phosphorwasserstoff 160.
 Phyon s. Wachstumshormon
 500, 526.
 Physin 462, 474.
 Pneumonie 588.
 Poliomyelitis-Virus 584.
 Pollenreaktionen 545.
 Pollenüberempfindlichkeit
 546.
 Polyneuritis 405.
 Präcipitine, anaphylaktische
 Sensibilität und 539.
 — Unterschiede von Reaginen
 549.
 Prädisposition für Infektions-
 krankheiten 613.
 PRAUSNITZ-KUESTNERScher
 Versuch 546.
 Progestin 517, 528.
 Progynon s. Follikelhormon.
 Prolan A 524.
 — Bestimmung im Harn 499.
 — Eigenschaften 499.
 — Reindarstellung 498.
 Prolan B 500, 524.

- Propane 496.
 — Ausscheidung während Schwangerschaft 496.
 — biologische Auswertung 499.
 — Eigenschaften des Hormongemisches 497.
 — Trennung von Propan A und B 498.
 — Vorkommen 496.
 Provitamin A 440, 471.
 — Darstellung 445.
 — Eigenschaften 443.
 — Formel 440.
 — Umwandlung in Vitamin A 442.
 — Vorkommen 441.
 Provitamine 437, 438, 446.
 Pseudotuberkulose der Nager 569.
 Pyridin 235.
 Quecksilberdämpfe 143, 176.
 Quinby 302.
 Rachitis 419.
 — Ätiologie 416, 424, 426.
 — Epithelkörperchen und 419, 421, 425.
 — experimentelle 423, 449.
 — Hyperavitaminose und 420.
 — Kalkspiegel des Blutes, und 419, 424.
 — Knorpelaufreibung, Genese der 422.
 — Mangelkrankheit, als 419.
 — Mineralmangel bei 419.
 — Natur, zusammengesetzte, der 421.
 — Phosphor und 419, 424.
 — produzierende Faktoren 386, 423.
 — Resorptionsstörung bei 425.
 — Thymusdrüse bei 423.
 — Verkalkung, fehlende bei 419.
 — Vitamin D und 419, 420, 449.
 Rachitogene Kost 450.
 Rattenfaktor B₁ 438, 454.
 Rattentest, auf Vitamin B₁ 457.
 Rauch 240.
 Rauchgase 242.
 Reagin-Antigen-Reaktion 548.
 Reagine (s. Antikörper, atopische) 544, 547.
 — Gewebsaffinität der 548.
 — Unterschiede von Präcipitinen 547, 548.
 Redox-Potentiale, Beriberi, bei 408, 415.
 — Hunger, im 395.
 — Rachitis bei, 425.
 — Skorbut, bei 400.
 „Reizgase“, Begriff der 143.
 Reizstoffe 143, 144.
 Relaxin 518, 528.
 Reptilien, Riesenformen der, und Hormone 388.
 Rhodanxanthin, Dihydroderivat des 441.
 Rindertuberkulose, Bekämpfung 31.
 — — Abschwächung der Tuberkelbacillen 32.
 — — Antiphymatol 46.
 — — BANGSches Verfahren 44.
 — — Dosierung des Impfstoffes 34, 46.
 — — Heilimpfungen 51.
 — — hygienische Maßnahmen 44, 46.
 — — Immunisierungsversuche 39.
 — — Immunitätsprüfung 39.
 — — Nachimpfungen 31.
 — — Phymatin-Conjunctivalreaktion 46.
 — — Reaktion der Tiere 35, 39.
 — — Schutzimpfungen nach KLIMMER 44.
 — — tuberkulöse Versuchstiere 35, 39.
 — — Verseuchung und 32, 40.
 — — Vorversuche 32, 36.
 Rohölmotor, Verbrennungsvorgänge im 333.
 Rotz 570.
 Saprophyten, säurefeste 82.
 — — Agglutination der 110.
 — — Alkoholfestigkeit 85.
 — — Antiforminfestigkeit 89, 104.
 — — Anreicherungsverfahren und 89.
 — — destilliertes Wasser 94.
 — — Erdboden, im 93.
 — — Färbemethoden 83.
 — — Farbstoffbildung 100, 101.
 — — Fundorte 91.
 — — Grenzflächenreaktion 89.
 — — immunbiologisches Verhalten 112.
 — — Komplementbindung der 111.
 — — kulturelles Verhalten 100—107.
 — — Leprabacillen 90.
 — — Lipidlösungsmittel, Adhäsion im 89.
 — — Luftstaub, im 94.
 — — Lungengangrän 96.
 — — Mensch, Körperoberfläche und 95.
 — — morphologisches Verhalten 101, 104.
 Saprophyten, säurefeste, Mundhöhle, in der 95.
 — — oligodynamische Metalle und 93.
 — — Paratuberkelbacillen 90.
 — — Pathogenität 107.
 — — Reinzüchtung der 122.
 — — Saprophytentuberkulin 112.
 — — serologisches Verhalten 109.
 — — Smegmabacillen 82, 88, 95, 116.
 — — Sputum, im 116.
 — — Stoffwechsel 102.
 — — Systematik 90.
 — — therapeutische Versuche 114.
 — — Tierversuche 107.
 — — Timotheebacillen 84, 101.
 — — Trompeteninfektion 96.
 — — Tuberkelbacillenmodellversuche 121.
 — — Unterscheidung von Tuberkelbacillen 115.
 — — Verwendungsstoffwechsel 105.
 — — Wachstumsbreite 104, 105.
 — — Wasserleitung, in 93.
 — — Wohnungsstaub 94.
 — — ZIEHL-NEESENSche Färbung 83.
 — — Züchtung aus dem Blute 119.
 Sättigungskonzentration der Kampfgase 250.
 Sauerstoff, Inhalation von 154.
 Säuglingstuberkulose 7.
 Säuredämpfe 143.
 Säurefestigkeit 82.
 — Alkoholfestigkeit und 85.
 — Alter der Kultur und 86.
 — Beeinflussung der 86.
 — Differenzierungsverfahren 85.
 — Eiweißlipoidverbindungen und 83.
 — endogene 86.
 — exogene 86.
 — Kephalin und 83.
 — Lipoide und 83.
 — Nährboden, Zusammensetzung, und 85.
 — Pseudodiphtheriebacillen 87, 88.
 — Schwankungen der 84.
 — Träger, chemische, der 83.
 Schädlingsbekämpfung, durch Gase 250.
 Schwangerschaftsreaktion nach ZONDEK-ASCHEIM 498, 499.

- Schwefel (s. a. Glutathion) 271.
 — Schicksal im Organismus 285.
 — therapeutische Verwertbarkeit 285.
 Schwefeldioxyd 157, 240, 253.
 Schwefelkohlenstoff 143, 199.
 Schwefelverbindungen, flüchtige 155.
 Schwefelwasserstoff 156.
 — -Vergiftung 286.
 Selenwasserstoff 156.
 Sensibilisierung s. Überempfindlichkeit.
 — gegen Bakterienantigene 613.
 Sensibilität s. Empfindlichkeit oder Überempfindlichkeit.
 Serumkrankheit 539, 552.
 — Inkubationszeit 553.
 — Theorien der 552, 555.
 — Tieren, bei 556.
 Serumreaktion, atopische 557.
 Serumreaktionen, allgemeine 552.
 Shockorgane, bei Allergie 546.
 Siliciumchlorid 173.
 Skorbut 397.
 — Blutungen bei 401.
 — Eisenstoffwechsel bei 401.
 — experimenteller 398.
 — Kalk-Phosphorgehalt des Blutes 400.
 — Knochenveränderungen 400.
 — Stoffwechsel bei 400.
 Smegmabacillen 82, 84, 88, 95, 116.
 Spirobisamol 302.
 Spirochäten, nichtsyphilitische 572.
 Skroflose 589.
 Staphylokokkeninfektionen 579.
 Stickstoffgase 143, 158.
 Streptokokken-Bursitis 588.
 Streptokokken-Infektionen 576—579.
 Streptokokken-Rheumatismus 588.
 Streptotricheeninfektion 568.
 Sulfhydrilproteine 274, 281.
 Sulfhydrilsubstanzen 271, 273.
 — Nitroprussidnatriumreaktion 271.
 Sulfurylchlorid 158.
 Suprarenin s. Adrenalin.
 Syphilis 571, 590.
- Tachysterin 448, 449.
 Taubenfaktor B₃ 438, 454, 459.
 Taubentest, auf Vitamin B₁ 456.
- Tauruman, nach v. BEHRING 10, 17.
 Teerdämpfe 243.
 Tellurverbindungen, flüchtige 156.
 Testikelhormon 515, 528.
 — Bestimmung, biologische 516.
 — Eigenschaften 515.
 — Einheit 516.
 — Methode der Darstellung 517.
 — Oxyketon 515.
 — Vorkommen 515.
 Tetanie, Kalkgehalt und 427.
 Tetanusimmunität 2.
 Tetraäthylblei 181.
 Tetrachloräthan 154, 206.
 Tetrachlorkohlenstoff 203.
 Tetralix 247.
 Theelin s. Follikelhormon.
 Thionylchlorid 155.
 Thymocrescin 523.
 — Darstellung 530.
 Thymus, Hormon des 523, 528.
 Thyreotropes Hormon, des Hypophysenvorderlappens 501.
 Thyroxin 492, 524.
 — Bestimmung, quantitative 493.
 — Darstellung 494.
 — Eigenschaften 492.
 — Konstitution 492.
 Titanchloride 181.
 Tollwut 585.
 Toluidin 235.
 Toluol 196.
 Toluylendiamin 235.
 Tonsillitis 588.
 Toxine, passive Überempfindlichkeit für 586.
 Toxininfektionen, Wesen der 598.
 Trachom 586.
 Trépol 301, 322.
 Trichloräthan 206.
 Trichloräthylen 209.
 Tuberkelbacillen 3 f. (s. auch Tuberkuloseimpfstoffe).
 — abgeschwächte unschädliche 10, 23.
 — abgetötete 12, 24.
 — Abschwächung 3.
 — Abschwächungsmittel 3, 4.
 — Abtötung 3, 12.
 — Antigene der 26.
 — avirulente 10.
 — BCG-Stamm 18, 24.
 — Färbemethoden 83.
 — Geflügeltuberkelbacillus 10.
 — immunisierende Wirkung 4.
 — Kaltblütertuberkelbacillen 11, 98.
- Tuberkelbacillen (siehe auch Tuberkuloseimpfstoffe).
 — KOCH-EHRLICHsche Färbung 83.
 — KOCHscher Grundversuch s. diesen.
 — lebende virulente, und Immunisierung 4, 21.
 — Lipoide der 83.
 — Phosphatide, Wirkung ihrer 13.
 — Schildkrötentuberkelbacillen 11.
 — Smegmabacillen, Verwechslung durch 116.
 — Virulenzabschwächung 3, 4.
 — Züchtung aus dem Blute 118.
 Tuberkulinempfindlichkeit s. Allergie.
 Tuberkulose, Menschenimpfungen 20.
 — — abgeschwächte Tuberkelbacillen 23.
 — — abgetötete Tuberkelbacillen 24.
 — — Antiphymatol 61.
 — — BCG-Impfungen 18, 24.
 — — Kinderimpfungen 29.
 — — lebende virulente Tuberkelbacillen 21.
 — — Tuberkulinpräparate 21.
 — — „Tuberkuloselymphe“ nach BÖHME 23.
 — Tierimpfungen 2, 15.
 — — Antiphymatol 31.
 — — BCG-Impfung 18.
 — — Bovovaccination 15.
 — — FRIEDMANNsche Impfung 18.
 — — Katebin nach SCHNEIDER 19.
 — — Menschentuberkelbacillen, lebende virulente 17.
 — — Rindertuberkelbacillen, virulente 18.
 — — Rindertuberkulose 31 f.
 — — Schilfsäckchenmethode 17.
 — — Taurumanimpfung nach KOCH 17.
 — — Vitaltuberkulin nach SELTER 18.
 — Überempfindlichkeit, spezifische, bei 565—568, 589, 592.
 Tuberkulinallergie 6.
 Tuberkuloseimmunität 2, 5.
 — abgetötete Bacillen und 13.
 — Allergie und 25.
 — Durchseuchungsschutz 6, 7, 27.

- Tuberkuloseimmunität, humorale Schutzstoffe, Fehlen von 8.
- Infektionsimmunität 8.
 - Komplementbindungsreaktion und 27.
 - Phagocytose, Rolle der 8.
 - Protoplasmaaktivierung 52.
 - Prüfung der 13, 28, 39.
 - Relativität der 13.
 - Wesen der 8.
- Tuberkuloseimpfstoffe 2 f.
- abgeschwächte unschädliche Bacillen 10, 23.
 - abgetötete Bacillen 12, 24.
 - Allergie 24.
 - Anti-Tuberculosis Vaccine New 30.
 - Antiphymatol 31 f., 46 f.
 - avirulente Bacillen 10.
 - BCG-Impfung 18.
 - BEHRINGSches Verfahren s. Bovovaccin.
 - Bovovaccin nach v. BEHRING 15.
 - immunisierende Wirkung 4.
 - Katebin nach SCHNEIDER 19.
 - LANGERScher Impfstoff 29.
 - lebende virulente Bacillen 4, 21.
 - Passageversuche 33.
 - Saphrophyten, Ungeeignetheit der 11.
 - Taurumanimpfung nach KOCH 17.
 - Valtuberkulin 18, 22.
 - Unschädlichkeit 3.
- Tuberkuloseschutz s. Tuberkuloseimmunität.
- Tuberkuloseserum, nach RUPPEL 8, 20.
- Typhus-Coli-Gruppe 580, 606.
- Typhusfieber 588.
- Typhusvaccination, parenterale 607.
- Überempfindlichkeit, spezifische 562.
- — Anaphylaxie, Ursache der 602.
 - — Brucella-Infektionen 574.
 - — celluläre Veränderungen, Ursache der 601.
 - — Cholera 575.
 - — Definition 562.
 - — Dick-Reaktion 578.
 - — Diphtherie 582.
 - — Enteritis, chronische, der Rinder 565.
 - — Encephalitis 584.
 - — Furunkulose 587.
- Überempfindlichkeit, spezifische, Geflügelcholera 576.
- — Geschwulstentwicklung und 613.
 - — humorale Veränderungen, Ursache der 599.
 - — Hyphepilze, Infektion durch 572.
 - — Immunisierung, nach 600.
 - — Immunität und 562.
 - — Injektionen, nach prophylaktischen 592.
 - — Keimträgern, bei 593.
 - — latente Infektion und 593—596.
 - — Lepra, bei 563.
 - — Maul- und Klauen-seuche 585.
 - — Milzbrand 582.
 - — negative Phase und 611.
 - — neurotrophe Ektodermosen 584.
 - — Organ- 591.
 - — paradoxe 597.
 - — passive Übertragbarkeit 592.
 - — pathologisch-anatomische Läsionen 609.
 - — Poliomyelitis 584.
 - — Pseudotuberkulose der Nager 569.
 - — Rezidive und 592.
 - — Rotz 570.
 - — SCHICK-Reaktion 582.
 - — Spirochäten, Infektion durch nichtsyphilitische 572.
 - — Staphylokokkeninfektionen 579.
 - — Streptokokkeninfektionen 576.
 - — Streptotricheeninfektion, bei 568.
 - — Syphilis 571, 590.
 - — Tollwut 585.
 - — Tonsillitis, bei 588.
 - — Toxine und 586, 598.
 - — Trachom 586.
 - — Tuberkulose 565—568, 589, 592.
 - — Typhus-Coli-Gruppe 580, 606.
 - — Typhusfieber 588.
 - — Ursachen 597, 599, 601, 613.
 - — Variolavaccine 583.
- Überempfindlichkeit, atopische s. Empfindlichkeit 539.
- — Pferdeserum, gegen 558.
- Ultraviolettstrahlen, und Vitamin D 446.
- Unterernährung s. Hunger.
- Vaccinevirus 583.
- Vanadiumpentoxyd 181.
- Variolavaccine 583.
- Vasopressin 503, 526.
- biologische Bestimmung 504.
 - Darstellung 505.
- Verbrennungsvorgang im Automotor 333, 335.
- Vergiftungen, gewerbliche s. Gase, schädliche.
- Virulenzsteigerung, Antikörper und 605.
- Vitamine, Biologie 383, 437.
- Ähnlichkeit mit Hormonen 387.
 - Definition 385, 437.
 - fettlösliche 438, 470.
 - Mangel, und innere Sekretion 393.
 - phylogenetische Beziehungen zu Hormonen 388.
 - physiologische Wirkung 385.
 - Reihenfolge, Gesetz von der, der 385.
 - Übersicht 471.
 - Unterschiede gegen Hormone 387, 389.
 - wasserlösliche 454, 472.
 - Zell-Leistung 386.
 - Zellneubildung 386.
- Vitamin A 415, 438, 443, 470.
- Bestimmung, quantitative 379, 443.
 - Darstellung 445.
 - Einheit 376, 442.
 - Konstitution 439.
 - physiologische Wirkung 385.
 - Vorkommen 441.
- Vitamin-A-Mangel, Blutdrüsen und 417.
- Infektionsbereitschaft, erhöhte 418.
 - Keratomalacie und 416, 418.
 - perniziöse Anämie und 418.
- Vitamine B 438.
- Beriberi und 402.
 - Pellagra und 411.
- Vitamin-B-Komplex, Trennung des 462.
- Vitamin B₁ 438, 455, 472.
- Bestimmung, quantitative 380, 456.
 - Darstellung 457.
 - Derivate 456.
 - Eigenschaften 455.
 - Einheit 376, 457.
 - physiologische Wirkung 385.
 - Vorkommen 455.
 - Zusammensetzung 455.
- Vitamin B₂ 457, 472.
- Bestimmung 459.

- Vitamin B₂, Einheit 459.
 — Konstitution 457.
 — Vorkommen 458.
 — Wirksamkeit 458.
 Vitamin B₃ 459, 472.
 Vitamin B₄ 460, 474.
 Vitamin B₅ 461, 474.
 Vitamine C 462, 474.
 — Bestimmung, quantitative 380, 464.
 — Einheit 377, 467.
 — physiologische Wirkung 385.
 — Vorkommen 463.
 Vitamin D 445, 470.
 — Bestimmung, quantitative 378, 449.
 — Eigenschaften 449.
 — Einheit 377, 451.
 — physiologische Wirkung 386.
 — Rachitis-Kost 378.
 — Vorkommen 438, 448.
 Vitamin E 452, 470.
 — Bestimmung, quantitative 453.
 — Eigenschaften 452.
 — Konstitution 452.
 — Nachweis 453.
 — physiologische Wirkung 386.
 — Vorkommen 452.
 Vitamin-E-Mangel 428.
 Vitamin F 438, 474.
 Vitamin G 438.
 Vitamin H 462, 474.
 Vitamin V 476.
 Vitamin-Einheit s. auch Vitamin-Standard.
 — Vitamin A 376, 442.
 — Vitamin B₁ 376, 457.
 — Vitamin C 377.
 — Vitamin D 377, 451.
 — Vitamin E 453.
- Vitamingehalt, Nahrungsstoffe und 381.
 Vitamin-Standard 376.
 — Bedeutung der internationalen 380.
 — Herstellung 377.
 — Verteilung 378.
 Vulkangase 236.
- Wachstumsfaktor, fettlöslicher 454, 470.
 — R, wasserunlöslicher 461, 474.
 Wachstumsfaktoren für Bakterien 469.
 — für Hefe 468, 414.
 Wachstumshormon, des Hypophysenvorderlappens 500, 524.
 Wasserstoff 143.
 Westrum (Tetrachloräthan) 206.
 Winterschlaf 393.
 Wismut, Anwendung, klinische 316.
 — Ausscheidung 312.
 — Depotwirkung 310, 311.
 — Glutathion und Wirkung des 321.
 — Mikrobestimmung 321.
 — Nervensyphilis, bei 317.
 — Reaktion des Gewebes 310, 311.
 — Resorption des 300, 309 bis 312.
 — therapeutische Wirksamkeit 314.
 — Toxizität 306.
 — Verteilung im Organismus 310, 311.
 — Verträglichkeit 307.
 — Vorteile des 300.
- Wismut, Wirkungsmechanismus 318.
 Wismut-Arsen-Verbindung 302.
 Wismutbehandlung 297, 314.
 — Albuminurie 323.
 — Embolie, Vermeidung einer 324.
 — Stomatitis 323.
 — Zwischenfälle bei 322.
 Wismutchininjodid 302.
 Wismutprophylaxe 298, 324.
 — experimentelle Grundlagen 325, 327.
 — fettlösliche Verbindungen 305.
 — Praxis der 527.
 Wismutsalz, basisches der Dioxybenzoesäure 301.
 Wismutsalze, lösliche 301.
 Wismutschäden 307.
 Wismutstomatitis 309.
 Wismuttartrat 301.
 Wismutthioglykolat 301.
 Wismut-Toxalbumin, thermolabiles 320.
 Wismutverbindungen, fettlösliche 304.
 — unlösliche 301.
 — — anorganische 303.
 — — metallische 303.
 — — organische 301.
- Xantophylle und Vitamin E 452.
- Zellneubildung, A-Faktor der 416.
 ZLEL-NEESENSCHE Färbung 83.
 Zinksalzdämpfe 174.
 Zinnverbindungen 179.
 Zwischenlappenhormon, der Hypophyse 501.

Inhalt der Bände I—XIV.

A. Namenverzeichnis.

- Ackeret, Robert, u. Walter Frei, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Arnold, K. (München), Neuere Arbeiten über Variola und Vaccine, X, 367—487.
- Aykroyd, W. R., International vitamin standards and units, XIV, 376—381.
- Barros, Enrique, s. Elkeles, Gerhard und Enrique Barros, Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Baumgärtel, Traugott (München), Die Serodiagnostik der Syphilis im Lichte der neueren Forschung, V, 475 bis 531.
- Berger, Erwin (Basel), Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen Tuberkulose, XII, 42—131.
- Blumenthal, G., s. Otto, R. (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- Böhmer, K. (Kiel), Bang-Infektion des Menschen, XIII, 453—515.
- Calmette, A., u. W. Schäfer (Paris), Über Tuberkulose-schutzimpfungen, IX, 54.
- Claus, Martin, Über unspezifische Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, V, 329—393.
- Coca, A. F., A critical review of investigations of allergic diseases, XIV, 538—560.
- Dahmen, Hans (Berlin), Beschälseuche, VI, 233—280.
- Die Lungenseuche des Rindviehs, VI, 281—304.
- Rotz, VII, 543—615.
- David, Hans, s. Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Doerr, R. (Basel), Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung, I, 257—371.
- Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume von 1914 bis 1921, V, 71—274.
- Donath, Julius, und Karl Landsteiner, Über Kälte-hämoglobinurie, VII, 184 bis 228.
- Dresel, E. G. (Heidelberg), Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, V, 791 bis 867.
- Eagles, G. Hardy (London), The in vitro cultivation of filterable viruses, XIII, 620—640.
- Eichbaum, Franz, s. Neisser, Max und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Die tuberkelbacillenähnlichen, säurefesten Saprophyten, XIV, 82—138.
- Eisenberg, Philipp, Über Mutationen bei Bakterien und anderen Mikroorganismen, I, 28—142.
- Elkeles, Gerhard (Berlin-Charlottenburg), Paratyphus, Fleischvergiftung und ihre Beziehungen zu einander, XI, 68—219.
- und Enrique Barros (Córdoba, Argentinien), Die Psittacosis (Papageienkrankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Pandemie 1929—1930, XII, 529—639.
- Ernst, W. (München), Neuere Arbeiten über Encephaliden bei Tieren, XII, 1—14.
- Fitzgerald, J. G., Die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienisch. Laboratoriums des „United States Public Health Service“, I, 1—27.
- Fitzgerald, J. G., Neuere Forschungen über Polio-myelitis anterior in Amerika, I, 219—30.
- Fraenkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen, II, 376 bis 433.
- Frei, Walter, u. Robert Ackeret, Die Ergebnisse der Chemotherapie in der Veterinärmedizin, III, 336 bis 377.
- Fromme, Walther (Dahlem), Weilsche Krankheit, IV, 2 bis 99.
- Fürst, Th. (München), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe der Malaria und malariaähnlichen Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), IV, 204—248.
- Improvisation der Desinfektion im Felde, II, 143 bis 165.
- Trinkwasserversorgung u. Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, II, 109 bis 142.
- Gay, Frederick P., Typhus-immunisierung, I, 231 bis 256.
- Geiger, Wilhelm, Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 1—42.
- Gennerich, Wilhelm (Kiel), Der heutige Stand der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten im Kriege, II, 286—337.
- Gerlach, F. (Wien-Mödling), Die Schutzimpfung gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin, XI, 775—886.
- Gigon, Alfred (Basel), Über rationale Massenernährung, III, 164—220.
- Gotschlich, Emil (Saarbrücken), Über den jetzigen Stand der Lehre vom

- Fleckfieber (Flecktyphus), II, 232—285.
- Gottstein, Adolf (Berlin), *Rechnende Epidemiologie*, X, 189—270.
- Gottstein, Werner (Charlottenburg), *Die Encephalitis lethargica*, V, 394—474.
- Graetz, Fr. (Hamburg), *Über Probleme und Tatsachen aus dem Gebiet der biologischen Spezifität der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen pathologischen Biologie*, VI, 397 bis 591.
- Groß, H. (Hildesheim), *Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken*, XIII, 516—558.
- Groth, A. (München), *Die Gewinnung der Schutzpockenlymphe*, X, 335—366.
- Gruber, Georg B. (Innsbruck), *Trichinellen, Trichinose u. ihre Abwehr*, VIII, 165 bis 265.
- Gundel, M. (Heidelberg), *Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie* XII, 132—267.
- *Die Ursachen des Rückganges der Tuberkulosesterblichkeit und die moderne Tuberkulosebekämpfung* XIII, 1—169.
- Halle, W., und E. Pribram (Wien), *Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung*, II, 338—375.
- Happe, H., s. Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), *Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie*, XI, 637—700.
- Haupt, H. (Dresden), *Die Bekämpfung der Tuberkulose unter den Rindern*, IV, 397—432.
- (Leipzig), *Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der Bakterien in der medizinischen Bakteriologie*, XIII, 641 bis 712.
- s. Klimmer, M. und H. Haupt (Leipzig), *Die Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder*, XI, 364—446 und 771—774.
- Hayeck, Hermann v. (Innsbruck), *Die praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der Tuberkulose*, III, 113—163.
- Herzfeld, E., und Klinger (Zürich), *Neuere eiweißchemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre*, IV, 282 bis 309.
- Hesse, Erich, *Hygiene im Stellungskriege*, II, 1 bis 108.
- Hirszfeld, L. (Warschau), *Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung*, VIII, 367—512.
- Huebschmann, P. (Leipzig), *Die Ätiologie der Influenza*, V, 19—70.
- Jena, Eduard (Berlin), *Über die chemische Schutzwirkung der Haut*, IX, 564.
- Jungeblut, Claus W. (Stanford U. S. A.), *Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und Immunität*, XI, 1—67.
- Kaznelson, Paul (Prag), *Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie*, IV, 249 bis 281.
- Kikuth, Walter (Düsseldorf-Elberfeld), *Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren*, XIII, 559—619.
- Kitt, Theodor (München), *Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere*, XII, 30—41.
- *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.
- Klimmer, M., *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 und 771 bis 774.
- Klinger, R. (Zürich), s. a. Herzfeld, E.
- Klose, F. (Berlin), *Über die Ätiologie und spezifische Behandlung der Gasödemerkrankung*, IV, 1—20.
- Knorr, M. (Erlangen), *Das Koch-Weeksche Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus*, VI, 350 bis 396.
- *Die Entwicklung des Vitamingedankens in der Bakteriologie*, VII, 641 bis 706.
- Koegel, A. (München), *Die Leberegelkrankheit*, VIII, 266—310.
- Kohlrausch, W. (Berlin-Charlottenburg), *Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu Sportzwecken*, X, 697—732.
- Kollath, W., *Biologie der Vitamine und Hormone. Eine Studie über die Unterschiede von Vitaminforschung und Krankheitsforschung*, XIV, 382—435.
- Landsteiner, Karl (New York), s. Julius Donath-Wien.
- Lange, Bruno (Berlin), *Die Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und durch Staub*, IX, 237.
- Lehmann, Walther (Hamburg), *Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen*, XI, 220—353.
- *Scharlach und seine Beziehungen zur Streptokokken*, XII, 640—718.
- Levaditi, C., *État actuel de la Bismuthothérapie et de la Bismuthoprévention de la Syphilis*, XIV, 297—328.
- Lewin, Carl (Berlin), *Der Stand der ätiologischen Krebsforschung*, VIII, 513 bis 660.
- (München), VIII, 266 bis 310.
- Löhr, Wilhelm (Kiel), *Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der*

- Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, X, 488 bis 560.
- Loewy, A. (Davos), Der heutige Stand der Physiologie des Höhenklimas, VIII, 311—366.
- Lubinski, Herbert (Breslau), Studie zur Serologie der Influenza, VII, 229—294.
- und Carl Prausnitz (Breslau), Lyssa, VIII, 1—164.
- Martini, E. (Hamburg), Verbreitung von Krankheiten durch Insekten, VII, 295 bis 542.
- Marxer, A. (Berlin), Die Immunisierung gegen Malleus IV, 383—396.
- Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödemie der Haustiere, XI, 447—498.
- Much, Hans (Hamburg), Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Kriege und Frieden, II, 622—667.
- Munter, Hans, s. Otto.
- Neisser, Max (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), Die „oligodynamische Metallwirkung“ in Theorie und Praxis, XIII, 170—226.
- Neumann, R. O. (Hamburg), Die animalischen (und vegetabilischen) Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, X, 1—188.
- Nußbaum, H. Chr. (Hannover), Die technischen und wirtschaftlichen Gesichtspunkte für die Gestaltung der Neusiedelungen und die Herstellung der Neubauten von Heimen und bescheidenen Wohnungen, IV, 329—382.
- Otto, R. und G. Blumenthal (Berlin), Über den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik der Lues, XIII, 686—715.
- und Hans Munter (Berlin), Bakteriophagie (d'Herelle'sches Phänomen), VI, 1 bis 102 und 592—611.
- Petruschky, J., Tuberkulose-Immunität, I, 189—218.
- Pfannenstiel, W. (Frankfurt s. M.), Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präzipitation und Komplementbindung), VI, 103—232.
- Pfeiffer, R., Das Influenzaproblem, V, 1—18.
- Pfeiler, W. (Bromberg), Durch Paratyphaceen bedingte Tierkrankheiten, III, 289.
- Poppe, Kurt (Charlottenburg), Neue Ergebnisse der Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, V, 597 bis 697.
- Prausnitz, Carl (Breslau), s. Lubinski.
- Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, X, 271—334.
- Pribram, E., und W. Halle (Wien), Neuere Ergebnisse der Dysenterieforschung, II, 338—375.
- Redetzky, Hermann (Berlin), Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von Seuchen vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, XII, 465—528.
- Reuter, M. (Nürnberg), Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, II, 668—747.
- Rothacker, A., Über den neuesten Stand der biochemischen Methoden zum Nachweise parenteraler Verdauungsvorgänge (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), I, 423—459.
- Rott, F., Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, II, 561—621.
- Sachs, H. (Heidelberg), Antigenstruktur und Antigenfunktion, IX, 1.
- Schallmayer, W., Einführung in die Rassenhygiene, II, 433—532.
- Schilling, Claus (Berlin), Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, IX, 124.
- Schmitt, Hans, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten über Hitzedesinfektion aus den Jahren 1914 bis 1919, IV, 310—328.
- Schnell, Walter (Halle), Die Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, XI, 701—770.
- Schnitzer, R. (Frankfurt a. M.), Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen Mikroorganismen, XIII, 227—326.
- Schnürer, Josef und Hans David (Wien), Die Schutzimpfung der Hunde gegen Wut, XI, 556—636.
- Schoop, G., s. Mießner, H. und G. Schoop (Hannover), Gasödemie der Haustiere, XI, 447—498.
- Schrader, E. (Erlangen), Neuere epidemiologische Erfahrungen auf dem Gebiete der Typhus- und Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, III, 43—112.
- Schreiber, H., Über die Bedeutung von Schwefel in Form von SH- bzw. SS-Gruppen enthaltenden Stoffen für den Organismus, XIV, 271—296.
- Schultz, Edwin W. (Stanford-University, U. S. A.), Die antigenen Eigenschaften der ultravisiblen Virusarten, IX, 184.
- Seiffert, G., Hygiene der Kriegsgefangenen in Deutschland, II, 166—231.
- Seiser, Adolf (Halle a. d. S.), Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, IX, 343.
- Seligmann, E. und H. Happe (Berlin), Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie, XI, 637—700.
- Simonson, Ernst (Frankfurt a. M.), Der heutige Stand der Physiologie des Gesamtstoffwechsels, IX, 385.
- Sleeswijk, J. G., Die Spezifität. Eine zusammenfassende Darstellung, I, 395 bis 406.
- und W. M. M. Pilaar, Die Hygiene des Kraftfahrzeugwesens, XIV, 329—375.
- Sobernheim, G. (Bern), Die neueren Anschauungen über das Wesen der Variola- und Vaccineimmunität, VII, 133—183.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über den jetzigen Stand der Schulgesundheitspflege

- mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, III, 221—288.
- Solbrig (Breslau), Übersicht über die bei uns beobachteten Kriegsseuchen, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, V, 751 bis 790.
- Steiner, Gabriel (Heidelberg), Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochäten, XII, 268 bis 464.
- Süpfle, Karl, Das Wesen des 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.
- Wasielewski, Th. v. (Rostock), Fortschritte der Coccidienforschung, VI, 305—349.
- und W. F. Winkler (Rostock), Das Pockenvirus, VII, 1—132.
- Weichardt, Wolfgang (Erlangen), Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, V, 275—328.
- Weisbach, W., Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen beim serologischen Luesnachweis, VII, 616—640.
- Weise, G., s. Kliewe, H. und G. Weise (Gießen), Die Hygiene der Kleinwohnung, XII, 719—807.
- Werner, H., Über den gegenwärtigen Stand der Quintanaforschung, III, 378 bis 390.
- Winkler, W. F., s. Th. v. Wasielewski.
- Winterstein, A. und K. Schön, Chemie der Vitamine und Hormone, XIV, 436—537.
- Wolff, Georg (Berlin), Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion, V, 532—596.
- Zeiß, Heinz (Hamburg), Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose u. menschenpathogenes Verhalten, V, 698—750.
- Zernik, F., Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe, XIV, 139—270.
- Zironi, A., Die Theorie der spezifischen Überempfindlichkeit bei Infektionen, XIV, 561—617.
- Zlocisti, Theodor (Berlin-Südende), Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers (Die Weil-Felixsche Reaktion), IV, 100—203.

B. Sachverzeichnis.

- Abdominaltyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388—394.
- Abfallstoffe, Beseitigung ders. im Felde und Trinkwasserversorgung, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Abortus, spezifische Diagnostik, Prophylaxis und Therapie des durch den Bangschen Bacillus verursachten, M. Klimmer, I, 143 bis 188.
- Abwasserchlorung, s. Chlorung.
- Abwasserreinigung mit belebtem Schlamm, A. Seiser, IX, 343.
- Agglutination bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik.
- Allergische Krankheiten, kritische Übersicht der Forschungen über, Arthur F. Coca (New York), XIV, 538—560.
- Amöben, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Anaerobe Wundinfektionen, Eug. Fraenkel, II, 376 bis 433.
- Anaphylaxieforschung, neuere Ergebnisse, R. Doerr, I, 257—371.
- von 1914—1921, R. Doerr (Basel), V, 71—274.
- Animalische Nahrungsmittel und ihre Verluste bei der küchentechnischen Zubereitung, R. O. Neumann (Hamburg), X, 1—188.
- Antigene, s. Organantigene.
- Antigene Eigenschaften der ultraviole Virusarten, E. Schultz, IX, 184.
- Antigenfunktion und Antigenstruktur, H. Sachs, IX, 1.
- Antigenstruktur und Antigenfunktion, H. Sachs, IX, 1.
- Antikörperbildung, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 153—163.
- Arzneifestigkeit, Die spezifische — der pathogenen Mikroorganismen, R. Schnitzer (Frankfurt a.M.), XIII, 227—326.
- Augenerkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363—364.
- Bacillen, Die Bedeutung der anaeroben — als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der Bauchhöhle des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bacillenausseider, Typhus- und Diphtherieausbreitung durch dies., E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Bacterium vulgare (Proteus) Hauser, Diagnose und menschenpathogenes Verhalten, Heinz Zeiß (Hamburg), V, 698—750.
- Bakterielle Erkrankungen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 378—407, 419.
- Bakterien, s. a. Mikroorganismen.
- Mutationen bei, und anderen Organismen, Philipp Eisenberg, I, 28—142.

- Bakterien, akzessorische Stoffe für, M. Knorr (Erlangen), VII, 660—698.
- hämophile, M. Knorr (Erlangen), VII, 675—689.
- Der gegenwärtige Stand der Systematik und Benennung der —, H. Haupt (Leipzig), XIII, 641 bis 685.
- Bakterienpleomorphismus und Bakterienentwicklungs-gänge, E. Klieneberger (Frankfurt), XI, 499—555.
- Bakteriologie und Klinik der Streptokokkenkrankungen, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Bakteriophagie (d'Herellesches Phänomen), Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1—102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Bandwürmer, s. Würmer.
- Bang-Infektion des Menschen, K. Böhmer (Kiel), XIII, 453—515.
- Bangsche Bacterium, Der neueste Stand der Forschung über das —, Martin Klimmer (Leipzig), XIII, 327—452.
- Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren, Walter Kikuth (Düsseldorf-Elberfeld), XIII, 559—619.
- Bauchhöhle, Die Bedeutung der anaeroben Bacillen als Infektionserreger in den Bauchorganen, insbesondere in der — des erwachsenen Menschen, W. Löhr (Kiel), X, 488—560.
- Bauchorgane, s. Bauchhöhle.
- Bergwerksbetriebe, s. Temperatur und Feuchtigkeit, IX, 295.
- Beschläseuche, Hans Dahmen (Berlin), VI, 233 bis 280.
- Bevölkerung, Krieg und, Julius Tandler (Wien), II, 533—560.
- Blattern, Infektionsweg bei den, und das Kreisen des Variola-Vaccinevirus im Körper, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 51—59.
- Blut, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 277—281.
- s. Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184 bis 228.
- Blutflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—349.
- Blutgruppenforschung, s. Konstitutionsserologie.
- Botulismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 369.
- Calmette-Guérinsche Schutzimpfung, s. Tuberkulose-schutzimpfung.
- Carcinom, s. a. Krebsforschung.
- Carrionsche Krankheit, s. Veruga peruviana.
- Cerebrospinalmeningitis, epidemische, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405—406.
- Chemotherapie in der Veterinärmedizin, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Chlorung des Trink- und Abwassers, Otto Ulsamer (Erlangen), VIII, 661—725.
- Cholera, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394—395.
- Coccidienforschung, Fortschritte der, Th. v. Wasielewski (Rostock), VI, 305 bis 349.
- Colibacillen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 394.
- Darmflagellaten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326.
- Denguefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 360—361.
- Dermovaccine, Neuro- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 43—47.
- Desinfektion, Improvisation ders. im Felde, Th. Fürst (München), II, 143—165.
- Desinfektion, s. a. Hitzedesinfektion.
- D'Herellesches Phänomen, Richard Otto und Hans Munter (Berlin), VI, 1 bis 102.
- Nachtrag, VI, 592—611.
- Diphtherie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Diphtherieausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Diphtheriebacillen, s. Bakterien.
- Diphtherieschutzimpfung, aktive, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637—700.
- Dourine, s. Beschläseuche.
- Dysenterieforschung, neuere Ergebnisse der, E. Pribram und W. Halle (Wien), II, 338—375.
- 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.
- Encephalitiden, Neuere Arbeiten über — bei Tieren, W. Ernst, XII, 1—14.
- Encephalitis lethargica, Werner Gottstein (Charlottenburg), V, 394—474.
- Epidemiologie, rechnende, A. Gottstein (Berlin), X, 189 bis 270.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 435—460.
- Epitheliosis desquamativa, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Favus, s. Hautkrankheiten.
- Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516 bis 558.
- Feuchtigkeit und Temperatur, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Filarien, s. Würmer.
- Filterable viruses, The in vitro cultivation of —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Fleckfieber, Epidemiologie und Diagnostik, Theodor Zlocisti (Berlin-Südende), IV, 100—203.

- Fleckfieber, Über den jetzigen Stand der Lehre vom, Emil Gotschlich (Saarbrücken), II, 232—285.
- Weil-Felixsche Reaktion, s. Weil-Felixsche Reaktion.
- Flecktyphus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—375.
- Fleischvergiftung, Paratyphus — und ihre Beziehungen zu einander, Gerhard Elkeles (Berlin-Charlottenburg), XI, 68—219.
- Flußfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 417.
- Frambösie, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355.
- Fünftagefieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 375—378.
- s. Quintanaforschung.
- Fürsorgebestrebungen, sozialhygienische, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—876.
- Galt, Der gelbe — der Rinder, s. Streptokokkenmastitis.
- Gasbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch E. Martini, VII, 405.
- s. Wundinfektionen.
- Gase und Dämpfe, schädliche, F. Zernik (Würzburg), XIV, 139—270.
- Gasödem der Haustiere, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Gasödemerkrankung Ätiologie und spezifische Behandlung, F. Klose (Berlin), IV, 1—20.
- Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit und Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott, II, 561—621.
- Gelbfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 356—359.
- Gesamtstoffwechsels, der heutige Stand der Physiologie des, E. Simonson, IX, 385.
- Geschlechtskrankheiten im Kriege, heutiger Stand ihrer Bekämpfung, Wilhelm Gernerich (Kiel), II, 286—337.
- Geschwülste, s. a. Krebsforschung.
- Giftstoffe, Fermente und — der Staphylokokken, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Gliederfüßler, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 306—308.
- Gonokokken, s. Bakterien.
- Gruppenforschung in der Pathologie, s. Konstitutionsserologie.
- Hämoglobinurie, s. Kälte-hämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- s. Marschhämoglobinurie, VII, 220—221.
- paralytische, VII, 221.
- Haustiere, Gasödem der —, H. Mießner und G. Schoop (Hannover), XI, 447—498.
- Haut, chemische Schutzwirkung der, E. Jena, IX, 564.
- Hautkrankheiten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 407.
- Hefezellen, Vitaminbedarf der, M. Knorr (Erlangen), VII, 651—660.
- Heilsera, Standardisierung von —, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Heime, Neubauten ders., technische und wirtschaftliche Gesichtspunkte, s. Neusiedelungen.
- Herelle, s. Bakteriophagie.
- Hitzedesinfektion, Kritische Zusammenfassung der Arbeiten aus den Jahren 1914—1919 über, Hans Schmitt (München), IV, 310—328.
- Höhenklima und seine Physiologie, A. Loewy (Davos), VIII, 311—366.
- Hormone, Biologie der Vitamine und, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Chemie der Vitamine und, Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Hundwut, s. Lyssa.
- Hygiene im modernen Volksschulhausneubau, Walter Schnell (Halle), XI, 701 bis 770.
- im Stellungskriege, Erich Hesse, II, 1—108.
- soziale, Fürsorgebestrebungen, s. diese.
- Hygienisches Laboratorium des „United Staates Public Health Service“, seine wissenschaftliche Tätigkeit, J. G. Fitzgerald, I, 1—27.
- Icterus infectiosus, s. a. Weilsche Krankheit.
- Immunisierung gegen Malleus, A. Marxer, IV, 383—396.
- Immunität, Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Infektion und —, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.
- praktische Bedeutung derselben für die Prognose und Behandlung der Tuberkulose, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
- s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 578—579.
- s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Vererbung der, s. Variola- und Vaccineimmunität, G. Sobernheim, VII, 166 bis 169.
- Immunitätslehre, Neuere, eivweiß-chemische Vorstellungen in ihren Beziehungen zur, E. Herzfeld und R. Klinger (Zürich), IV, 282—309.
- Impfschutz, sein Wesen im Lichte der neueren Forschungen, Karl Süpfle, I, 407—422.
- Impfstoff, Desinfektion des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 71—83.
- Impfstoff, Virulenzprüfung des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Impfstoffbereitung, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 59—87.
- Impfstoffe, Die Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und —, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Infektion auf dem Luftwege durch Tröpfchen und Staub, B. Lange, IX, 237.
- Die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die — und Immunität, Claus W. Jungeblut, XI, 1—67.

- Infektion, die Phänomene der, Victor C. Vaughan, I, 372 bis 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.
- Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Influenzätiologie (s. a. Influenzaproblem), P. Huebschmann (Leipzig), V, 19—70.
- Influenzaproblem, R. Pfeiffer (Breslau), V, 1—18.
- Influenzavaccine, s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 288—290.
- Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 295—542.
- Kala-Azar, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 334—343.
- Kältehämoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 184—228.
- Kaninchenhornhaut, s. Vaccineeepitheliose. — s. Variolaepitheliose.
- Karzinom, s. a. Krebsforschung.
- Kleinwohnung, Die Hygiene der —, H. Klieve und G. Weise, XII, 719—807.
- Koch-Weeks-Bacillen: — — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 276—277. — — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 364.
- Koch-Weeksches Bacterium und der Pfeiffersche Influenzabacillus, M. Knorr (Erlangen), VI, 350—396.
- Komplementbindung bei Tuberkulose und Lepra, s. Serodiagnostik. — s. Influenza, Serologie der, Herbert Lubinski, VII, 281—288.
- Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung, L. Hirschfeld (Warschau), VIII, 367 bis 512.
- Krafftfahrwesens, Hygiene des, Sleswijk u. Pilaar (Delft), XIV, 329—375.
- Kratzer, s. Würmer.
- Krebsforschung, Stand der ätiologischen, Carl Lewin (Berlin), VIII, 513—660.
- Krieg und Bevölkerung, Julius Tandler (Wien), II, 533—560. — Geburtenhäufigkeit, Säuglingssterblichkeit u. Säuglingsschutz in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561—621.
- Kriegsgefangene in Deutschland, Hygiene ders., G. Seiffert, II, 166—231.
- Kriegseuchen, Übersicht über die bei uns beobachteten, im besonderen die Bekämpfungsmaßnahmen, O. Solbrig (Breslau), V, 751 bis 790.
- Kuhpockenerreger, Menschen- und, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 33—36.
- Leberegelkrankheit, A. Koege (München), VIII, 266 bis 310.
- Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie, Wolfgang Weichardt (Erlangen), V, 275 bis 328.
- Lepra, Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), s. Serodiagnostik. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 400—404.
- Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der 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.
- Lungenebel, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 414.
- Lungenseuche des Rindviehs, Hans Dahmann (Berlin), VI, 281—304.
- Lympe, bakteriologische Untersuchung der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 69—71.
- 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 und malariaähnliche Erkrankungen (Pappataci und Recurrens), Epidemiologie, Diagnose und Prophylaxe, Th. Fürst (München), IV, 204—248. — s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 308—325.
- Malleinreaktion, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 559 bis 562.
- Malleus, Immunisierung gegen, A. Marxer, IV, 383 bis 396.
- Maltafieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 405.
- Massenernährung, rationelle, Alfred Gigon (Basel), III, 164—220.
- Maul- und Klauenseuche, K. Trautwein (Insel-Riems), X, 561—696.
- Medinawurm, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 413—414.
- Meningokokken, s. Bakterien.
- Metallwirkung, Die „oligodynamische“ — in Theorie und Praxis, Max Neisser (Frankfurt a. M.) und Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIII, 170—226.
- Mikroorganismen, s. a. Bakterien. — Die spezifische Arzneifestigkeit der pathogenen —, R. Schnitzer (Frankfurt a. M.), XIII, 227—326.
- Milzbrand, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 399—400.
- Milzbrandforschung und Milzbrandbekämpfung, neue Ergebnisse, Kurt Poppe (Charlottenburg), V, 597 bis 697.

- Multiple Sklerose, Krankheits-
erreger und Gewebefund
bei — —. Vergleichend-
histologisch - parasitologi-
sche Untersuchungen bei
— — und anderen Spiro-
chätosen, Gabriel Steiner,
XII, 268—464.
- Mutationen bei Bakterien und
anderen Mikroorganismen,
Philipp Eisenberg, I, 28
bis 142.
- Myeloblastosen, Leukämien,
Lymphoblastosen und —
der Säugetiere, Theodor
Kitt, XII, 30—41.
- Nahrungsmittel, Die animalischen
(und vegetabilischen)
— und ihre Verluste bei
der küchentechnischen Zu-
bereitung, R. O. Neumann
(Hamburg), X, 1—188.
- Neuro- und Dermovaccine,
s. Pockenvirus, Th. v. Wasie-
lewski und W. F. Winkler,
VII, 43—47.
- Neusiedlungen, Die techni-
schen und wirtschaftlichen
Gesichtspunkte für die Ge-
staltung ders. und die
Herstellung der Neubau-
ten von Heimen und be-
scheidenen Wohnungen,
H. Chr. Nußbaum (Han-
nover), IV, 329—382.
- Ödem, malignes, s. Gasödem-
erkrankung, Wundinfek-
tionen.
- Organantigene und ihre bio-
logische Spezifität in ihrer
Bedeutung für Fragestel-
lungen der normalen und
pathologischen Biologie,
Probleme und Tatsachen,
Friedrich Graetz (Ham-
burg), VI, 397—591.
- Orientbeule, s. Insekten, Ver-
breitung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
344—349.
- Papageienkrankheit, s. Psitta-
cosis.
- Pappataciefieber, s. Insekten,
Verbreitung von Krank-
heiten durch, E. Martini,
VII, 361—363.
— s. Malaria.
- Parasiten, s. a. Bartonellen.
- Paratyphaceen-Tierkrank-
heiten, W. Pfeiler (Brom-
berg), III, 289—335.
- Paratyphus, Fleischvergiftung
und ihre Beziehungen zu
einander, Gerhard Elkeles
(Berlin-Charlottenburg),
XI, 68—219.
- Paratyphus, s. Insekten, Ver-
breitung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
394.
- Parenterale Verdauungsvor-
gänge, s. Verdauungsvor-
gänge, Organantigene.
- Pellagra, s. Insekten, Ver-
breitung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
370—371.
- Peripneumonie des Rindviehs,
s. Lungenseuche.
- Perlsucht, s. a. Rindertuber-
kulose.
- Pest, s. Insekten, Verbreitung
von Krankheiten durch,
E. Martini, VII, 378—387.
- Pfeiffers Influenzabacillus u.
das Koch-Weekssche Bac-
terium, s. Koch-Weeks-
sches Bacterium.
- Pferdeseuche, venerische, s.
Beschälseuche.
- Phlebotomen, s. Orientbeule.
- Physiologie des Gesamtstoff-
wechsels, der heutige Stand
der, E. Simonson, IX,
385.
- Piroplasmen, s. Insekten, Ver-
breitung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
415.
- Plasmodien, s. Insekten, Ver-
breitung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
308—325, 415.
- Pleuropneumonia contagiosa
bovum, s. Lungenseuche.
- Pneumokokken, s. Insekten,
Verbreitung von Krank-
heiten durch, E. Martini,
VII, 407.
- Pneumokokkeninfektionen,
Bakteriologie, Epidemio-
logie und spezifische Thera-
pie der — des Menschen
unter besonderer Berück-
sichtigung der Pneumonie,
M. Gundel, XII, 132—267.
- Pocken, s. Insekten, Verbrei-
tung von Krankheiten
durch, E. Martini, VII,
364—365.
- Pockendiagnose, morphologi-
sche, s. Pockenvirus, Th.
v. Wasielewski und W. F.
Winkler, VII, 94—106.
- Pockenformen, leichte, s. Pok-
kenvirus, Th. v. Wasie-
lewski und W. F. Winkler,
VII, 47—51.
- Pockenimmunität, Wesen der,
G. Sobernheim, VII, 169
bis 176.
- Pockenpustelinhalt, spezifi-
sche Gebilde im, s. Pok-
kenvirus, Th. v. Wasie-
lewski und W. F. Winkler,
VII, 95—98.
- Pockenvirus, Abarten des, s.
Pockenvirus, Th. v. Wasie-
lewski und W. F. Wink-
ler, VII, 33—51.
— Th. v. Wasielewski und
W. F. Winkler (Rostock),
VII, 1—132.
- Poliomyelitis anterior in Ame-
rika, neuere Forschungen,
J. G. Fitzgerald, I, 219 bis
230.
— s. Insekten, Verbreitung
von Krankheiten durch,
E. Martini, VII, 366—369.
- Polmonera, s. Lungenseuche.
- Präcipitation bei Tuberkulose
und Lepra, s. Serodiagno-
stik.
- Proteinkörpertherapie,
Grundlagen der, Paul Kaz-
nelson (Prag), IV, 249 bis
281.
— s. Leistungssteigerung.
— Unspezifische Therapie
mit besonderer Berück-
sichtigung der, Martin
Claus (Berlin), V, 329 bis
393.
- Proteus vulgaris Hauser, Dia-
gnose und menschenpatho-
genes Verhalten, Heinz Zeiß
(Hamburg), V, 698—750.
- Protozen- und Spirochäten-
krankheiten und ihre ge-
genseitigen Beziehungen,
C. Schilling, IX, 124.
- Psittacosis (Papageienkrank-
heit) mit besonderer Be-
rücksichtigung der Pan-
demie 1929—1930, Ger-
hard Elkeles und Enrique
Barros, XII, 529—639.
- Quintanaforschung, gegen-
wärtiger Stand der, H.
Werner, III, 378—390.
- Rassenhygiene, Einführung
in die, W. Schallmayer
(Planegg-Krailling), II, 433
bis 532.
- Rauschbrand, s. a. Gasödeme.
Recurrentes, s. Malaria.
- Retikuloendotheliales System,
Die Bedeutung des — —
für die Infektion und Im-
munität, Claus W. Junge-
blut, XI, 1—67.
- Revaccination, Antikörper
und, s. Variola- und Vac-
cineimmunität, G. Sobern-
heim, VII, 164—166.

- Rheumatismus, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365.
- Rickettsiosen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 371—378, 417—419.
- Rinder, Lungenseuche der, s. Lungenseuche.
- Rindertuberkulose, Bekämpfung der, H. Haupt (Dresden), IV, 397—432.
- Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 543—615.
- s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- s. a. Malleus.
- Rückfallfieber, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—355.
- Ruhr, bacilläre, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 395—398.
- Rundwürmer, s. Würmer.
- Säuglingsschutz, s. Geburtenhäufigkeit usw.
- Säuglingssterblichkeit, Säuglingsschutz und Geburtenhäufigkeit in den ersten beiden Kriegsjahren, F. Rott (Berlin), II, 561 bis 621.
- Säurefeste Saprophyten, Franz Eichbaum (Frankfurt a. M.), XIV, 82—138.
- Scharlach und seine Beziehungen zu Streptokokken, Walther Lehmann, XII, 640—718.
- Schizotrypanum, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 332—334.
- Schlafkrankheitsbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 331—332.
- Schlamm, Abwasserreinigung mit belebtem, A. Seiser, IX, 343.
- Schulgesundheitspflege, Übersicht über den jetzigen Stand der, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Krieg geschaffenen Verhältnisse, Solbrig (Breslau), III, 221—228.
- Schutzimpfung, Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven — gegen Tuberkulose, Erwin Berger, XII, 42—131.
- Schutzimpfung gegen Diphtherie, Stand der aktiven, E. Seligmann und H. Happe (Berlin), XI, 637 bis 700.
- der Hunde gegen Wut, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556 bis 636.
- gegen Tuberkulose mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Schutzpockenlymphe, Die Gewinnung der —, A. Groth (München), X, 335—366.
- Schutzwirkung, chemische, der Haut, E. Jena, IX, 564.
- Schutz- und Heilimpfung gegen Tuberkulose, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
- Schwefel, Bedeutung für den Organismus, Helmuth Schreiber (Breslau), XIV, 271—296.
- Serodiagnose, s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 562 bis 578.
- Serodiagnostik, Augenblicklicher Stand der — der Lues, R. Otto (Berlin) und G. Blumenthal (Berlin), XIII, 686—715.
- der Tuberkulose und Lepra (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung), zusammenfassende Studie über ihre Ergebnisse, W. Pfannenstiel (Frankfurt a. M.), VI, 103—232.
- Serologie der Influenza, Herbert Lubinski, VII, 229 bis 294.
- Serologische Reaktionen, Die Standardisierung von Heilseren, — — und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Serologischer Luesnachweis, W. Weisbach (Halle), VII, 616—640.
- Seuchen, Die verschiedenen Theorien über Entstehung und Erlöschen von — vom Standpunkt der öffentlichen Gesundheitspflege, Hermann Redetzky, XII, 465—528.
- Seuchenbekämpfung, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 460—462.
- Sklerose, Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler —. Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochätosen, Gabriel Steiner, XII, 268 bis 464.
- Sklerose, multiple, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 359—360.
- Sommerdiarrhöen, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 398—399.
- Sozialhygienische Fürsorgebestrebungen, E. G. Dresel (Heidelberg), V, 791—867.
- Spezifität, biologische, der Organantigene in ihrer Bedeutung für Fragestellungen der normalen und pathologischen Biologie, Probleme und Tatsachen, Fr. Graetz (Hamburg), VI, 397—591.
- die, eine zusammenfassende Darstellung, J. G. Sleswijk, I, 395—406.
- Spirochäten, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 350—360, 416.
- Spirochäten- und Protozoenkrankheiten und ihre gegenseitigen Beziehungen, C. Schilling, IX, 124.
- Spirochätosen, Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen —, Gabriel Steiner, XII, 268—464.
- Sportzwecke, Methodik und Durchführung ärztlicher Untersuchungen zu —, W. Kohlrausch (Berlin-Charlottenburg), X, 697—732.
- Standardisierung von Heilseren, serologischen Reaktionen und Impfstoffen, C. Prausnitz (Breslau), X, 271—334.
- Staphylokokken, Fermente und Giftstoffe der —, H. Groß (Hildesheim), XIII, 516—558.
- Staub- und Tröpfcheninfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Stellungskrieg, Hygiene in dems., Erich Hesse, II, 1—108.
- Streptokokken, Scharlach und seine Beziehungen zu —, Walther Lehmann, XII, 640—718.

- Streptokokken s. Bakterien.
Streptokokkenerkrankungen, Bakteriologie und Klinik der —, Walther Lehmann (Hamburg), XI, 220—353.
- Streptokokkenmastitis (der gelbe Galt) der Rinder, M. Klimmer und H. Haupt (Leipzig), XI, 364—446. und Nachtrag 771—774.
- Syphilis, Wismutbehandlung und -bekämpfung, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
— Kältehäoglobinurie und, s. Kältehäoglobinurie, Julius Donath und Karl Landsteiner, VII, 214—218.
— s. Luesnachweis, serologischer.
- Syphilisdiagnostik, serologische, im Lichte der neueren Forschung, Traugott Baumgärtel (München), V, 475—531.
- Temperatur und Feuchtigkeit, Einfluß der, auf den Menschen, L. Teleky, IX, 295.
- Tetanus, s. Wundinfektionen.
- Therapie, unspezifische, mit besonderer Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie, Martin Claus (Berlin), V, 329—393.
- Tierkrankheiten durch, Paratyphaceen bedingte, W. Pfeiler (Bromberg), III, 289—335.
- Tierkrankheiten, bakterielle, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten, durch E. Martini, VII, 419.
- Tierpocken, Erreger der, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 36—43.
- Tierseuchen und sporadische Tierkrankheiten im Kriege, M. Reuter (Nürnberg), II, 668—747.
- Trachom, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 363.
- Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr, Georg B. Gruber (Innsbruck), VIII, 165—265.
- Trichinose, s. Trichinellen.
- Trinkwasserchlorung, s. Chlorung.
- Trinkwasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe im Felde, Th. Fürst (München), II, 109—142.
- Tropen, Impfstoffbereitung in den, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 62—65.
- Tropfen- und Staubinfektion auf dem Luftwege, B. Lange, IX, 237.
- Trypanosomen s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 326—332, 415—416.
- Tuberkulose, Allgemeines über Entstehung und Bekämpfung im Frieden und Krieg, Hans Much (Hamburg), II, 622—667.
— praktische Bedeutung der Immunität für die Behandlung und Prognose der, Hermann v. Hayek (Innsbruck), III, 113—163.
— Experimentelle und epidemiologische Grundlagen der aktiven Schutzimpfung gegen —, Erwin Berger, XII, 42—131.
— Immunität, J. Petruschky, I, 189—218.
— Schutz- und Heilimpfung gegen, M. Klimmer (Leipzig), XIV, 1—81.
— Serodiagnostik (Agglutination, Präcipitation und Komplementbindung) s. Serodiagnostik.
— s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 404.
- Tuberkulosebekämpfung, s. Tuberkulosesterblichkeit.
- Tuberkuloseschutzimpfungen, A. Calmette und W. Schäfer, IX, 54.
— mit B.C.G. nach Calmette-Guérin (F. Gerlach, Wien-Mödling), XI, 775—886.
- Tuberkulosesterblichkeit, Die Ursachen des Rückgangs der — und die moderne Tuberkulosebekämpfung, M. Gundel (Heidelberg), XIII, 1—169.
- Tularämie s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 388.
- Tumoren, s. a. Krebsforschung.
- Typhusausbreitung durch den bacillenausscheidenden Menschen, neuere epidemiologische Erfahrungen, E. Schrader (Erlangen), III, 43—112.
- Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches, Geiger (Straßburg), III, 1—42.
- Typhusimmunisierung, Frederick P. Gay, I, 231—256.
- Typhus-Coligruppe s. Bakterien.
- Überempfindlichkeit, Theorie der spezifischen — bei Infektionen, Amikare Zironi (Mailand), XIV, 561—617.
- Ultraviole Virusarten, antigene Eigenschaften der, E. Schultz, IX, 184.
- „United States Public Health Service“, die wissenschaftliche Tätigkeit des hygienischen Laboratoriums des, J. G. Fitzgerald, I, 1 bis 27.
- Vaccine, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
— s. Influenzavaccine.
— Neuere Arbeiten über Variola und —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Vaccineepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 87—91.
- Variola, Generalisierung des Virus der, G. Sobernheim, VII, 135—144.
- Variola und Vaccine, Neuere Arbeiten über —, K. Arnold (München), X, 367—487.
- Variolaepitheliose der Kaninchenhornhaut s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 91—94.
- Variola- und Vaccineimmunität, Wesen der, G. Sobernheim (Bern), VII, 133—183.
- Variola-Vaccineerreger, Generalisation des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 55—59.
- Variola-Vaccinevirus, Resistenz des, s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 65—69.
- Verdauungsvorgänge, parenterale, über den Stand der biochemischen Methoden zum Nachweis ders. (Abderhaldensche Reaktion, Weichardtsche Reaktion und E. Rosenthals Serumdiagnose der Schwangerschaft), A. Rothacker, I, 423—459.
- Vererbung s. Immunität.

- Verruga peruviana s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 365—366, vgl. a. Bartonellen.
- Veterinärmedizin, Chemotherapie in der, Walter Frei und Robert Ackeret, III, 336—377.
- Veterinärpolizei s. Rotz, Hans Dahmen (Berlin), VII, 579 bis 580.
- Virulenzprüfung des Impfstoffes s. Pockenvirus, Th. v. Wasielewski und W. F. Winkler, VII, 83—87.
- Virusarten, antigene Eigenschaften der ultravisiblen, E. Schultz, IX, 184.
- Viruses, The in vitro cultivation of filterable —, G. Hardy Eagles (London), XIII, 620—640.
- Vitamine, Biologie der — und Hormone, Werner Kollath (Breslau), XIV, 382—435.
- Vitamine, Chemie der — und Hormone, Winterstein u. Schön (Heidelberg), XIV, 436—537.
- Internationale Standards und Einheiten, W. R. Aykroyd (Genf), XIV, 376 bis 381.
- Vitamingedanke, Entwicklung des, in der Bakteriologie, M. Knorr (Erlangen), VII, 641—706.
- Volksschulhausneubau, Die Hygiene im modernen —, Walter Schnell (Halle), XI, 701—770.
- Weil-Felixsche Reaktion, Theorie, Methodik und Fehlerquellen, Georg Wolff (Berlin), V, 532—596.
- Weil-Felixsche Reaktion s. Fleckfieber.
- Weilsche Krankheit, Walther Fromme-Dahlem, IV, 21 bis 99.
- Weilsche Krankheit, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini, VII, 355—356.
- Wismut, Therapie und Prophylaxe der Syphilis, C. Levaditi (Paris), XIV, 297—328.
- Wohnungens. Neusiedelungen.
- Wohlynisches Fieber s. Quintanaforschung.
- Wundinfektionen, anaerobe, Eug. Fraenkel, II, 376—433.
- Wurmeier, mechanische Verbreitung von, s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg) VII, 306.
- Würmer s. Insekten, Verbreitung von Krankheiten durch, E. Martini (Hamburg), VII, 299—306, 413 bis 414.
- Wut, Die Schutzimpfung der Hunde gegen —, Josef Schnürer und Hans David (Wien), XI, 556—636.